

Relazione

REPUBBLICA ITALIANA

BOLLETTINO UFFICIALE DELLA REGIONE LAZIO

PARTE PRIMA - PARTE SECONDA

Roma, 10 aprile 2000

Si pubblica normalmente il 10, 20 e 30 di ogni mese

DIREZIONE REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE PRESSO LA PRESIDENZA DELLA GIUNTA REGIONALE - VIA CRISTOFORO COLOMBO, 212 - 00147 ROMA

IL BOLLETTINO UFFICIALE si pubblica a Roma in due distinti fascicoli:

- 1) la Parte I (Atti della Regione) e la Parte II (Atti dello Stato e della U.E.)
- 2) la Parte III (Avvisi e concorsi)

Modalità di abbonamento e punti vendita;

L'abbonamento ai fascicoli del Bollettino Ufficiale si effettua secondo le modalità e le condizioni specificate in appendice e mediante versamento dell'importo, esclusivamente sul c/c postale n. 42759001 intestato a Regione Lazio abbonamento annuale o semestrale alla Parte I e II; alla parte III; alle parti I, II e III al Bollettino Ufficiale.

Si rinvia ugualmente all'appendice per le informazioni relative ai punti vendita dei fascicoli del Bollettino Ufficiale.

Riproduzione anastatica

PARTE I

ATTI DELLA GIUNTA REGIONALE

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 29 febbraio 2000, n. 597.

Linee-guida per la prevenzione e cura del favismo ed altre sindromi emolitiche correlate a carenza da G6PD. Pag. 3

DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA GIUNTA REGIONALE 2 dicembre 1999, n. 1846.

Nomina rappresentanti del gruppo di lavoro per la predisposizione di linee-guida per la prevenzione e cura del favismo ed altre sindromi emolitiche correlate a carenza da G6PD. Pag. 27

GIUNTA REGIONALE DEL LAZIO
.....

ESTRATTO DAL PROCESSO VERBALE DELLA SEDUTA DEL 29 FEB. 2000

ADDI' 29 FEB. 2000

NELLA SEDE DEL CONSIGLIO REGIONALE, IN VIA DELLA PISANA, 1361 SI E' RIUNITA LA GIUNTA REGIONALE, COSI' COSTITUITA:

BADALONI	Pietro	Presidente	FEDERICO	Maurizio	Assessore
COSENTINO	Lionello	Vice Presidente	HERMANIN	Giovanni	"
ALEANDRI	Livio	Assessore	LUCISANO	Pietro	"
AMATI	Matteo	"	MARRONI	Angiolo	"
BONADONNA	Salvatore	"	META	Michele	"
CIOFFARELLI	Francesco	"	PIZZUTELLI	Vincenzo	"
DONATO	Pasquale	"			

ASSISTE IL SEGRETARIO Dott. Saverio Guccione.
..... OMISSIS

ASSENTI: ALEANDRI - AMATI - DONATO - LUCISANO

DELIBERAZIONE N° 597

OGGETTO: LINEE-GUIDA PER LA PREVENZIONE E CURA DEL FAVISMO ED ALTRE SINDROMI EMOLITICHE CORRELATE A CARENZA DA ESPD



OGGETTO:

Linee-guida per la prevenzione e cura del favismo ed altre sindromi emolitiche correlate a carenza da G6PD.

La Giunta Regionale

Su proposta dell'Assessore alla Salvaguardia e cura della salute,

VISTA la legge 23.12.78 n.833,

VISTO il decreto legislativo 30.12.92 n. 502,

VISTO il Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1998-2000, con riguardo alla prevenzione di malattie genetiche,

VISTA la proposta di Piano Sanitario Regionale 2000-2002

VISTA la L.R. 1.10.98 n. 43 "Norme per il potenziamento dei servizi assistenziali a favore di malati affetti da errori congeniti del metabolismo",

VISTA la nota n.926/98 del Movimento Federativo Democratico che riassume l'esigenza di interventi in favore degli affetti da favismo :
- sia per quanto attiene il divieto di coltivazione di fave in prossimità di abitazioni di malati fábici,
- sia per l'informazione di determinati farmaci ai malati stessi,

VISTA l'Ordinanza del Sindaco di Roma n.319 del 3.6.98 che fissa il divieto di coltivazione di fave entro m.300 dall'abitazione di soggetti fábici,

CONSIDERATO

che è in aumento la popolazione affetta da favismo ed altre sindromi emolitiche correlate a carenza da G6PD, anche a seguito della notevole immigrazione di gruppi etnici portatori della suddetta patologia,

VISTA la propria deliberazione n.5330 del 2.11.99 con la quale è stato istituito il Gruppo di lavoro per la predisposizione di linee-guida per la prevenzione e cura del favismo ed altre sindromi emolitiche correlate a carenza da G6PD,

VISTO il Decreto del Presidente G.R. n.1846 del 2.12.99 con il quale sono stati nominati i rappresentanti del suddetto Gruppo di lavoro,

VISTO il documento proposto, elaborato ed approvato dal predetto Gruppo di lavoro e facente parte integrante della presente deliberazione (All. A),

All'unanimità



DELIBERA

- Di approvare tutto quanto espresso nelle premesse del presente atto, nonché l'allegato A) quale parte integrante della presente deliberazione,
- La presente deliberazione non è soggetta al controllo ai sensi della L. 127/97.
- Si richiede la pubblicazione del presente atto sul BUR (Supplemento parte I)

IL PRESIDENTE: F.to PIETRO BADALONI

IL SEGRETARIO: F.to Dott. Saverio GUCCIONE

02 MAR 2000

A handwritten signature in black ink is written over a circular official stamp. The stamp contains some illegible text and a central emblem. The signature appears to be a stylized name, possibly starting with 'K'.

ALL. A)

LINEE GUIDA PER LA PREVENZIONE E CURA DEL FAVISMO ED ALTRE SINDROMI EMOLITICHE CORRELATE A CARENZA DI GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI

ALLEG. alla DELIB. N. 594
DEL 28 FEB. 2000

INTRODUZIONE

Il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi è una malattia metabolica ereditaria, a carattere recessivo, legata a diverse forme di anemia emolitica, comunemente di natura benigna (1-3). In situazioni particolari possono insorgere crisi emolitiche gravi che richiedono un tempestivo trattamento ospedaliero, anche se il rischio di morte si presenta raramente. Le complicazioni cliniche del deficit di G6PD, come avviene per altre malattie metaboliche, possono essere drasticamente ridotte applicando adeguate misure preventive. Gli strumenti essenziali della prevenzione sono la diagnosi precoce e l'informazione, sia dei pazienti che degli operatori sanitari, sui fattori di rischio. La presente pubblicazione contiene una sintesi delle conoscenze biologiche, mediche ed epidemiologiche sulla malattia ed alcune raccomandazioni, rivolte ai medici ed agli altri operatori sanitari, sulle modalità di intervento in diverse fasi: diagnosi, terapia delle complicazioni cliniche, informazione ed educazione dei pazienti sulle misure preventive, consulenza genetica.


RUOLO METABOLICO DELLA GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI

La glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) è un enzima citoplasmatico, presente in tutte le cellule, che catalizza la prima reazione del ciclo dei pentoso-fosfati. Questa catena di reazioni è una via metabolica alternativa al ciclo glicolitico per l'utilizzazione del glucosio che penetra nelle cellule attraverso la membrana. Nei globuli rossi la G6PD ha un ruolo molto importante poiché il ciclo dei pentosi è l'unica fonte di produzione del nicotinadeninucleotide fosfato ridotto (NADPH) che protegge la cellula dai danni ossidativi causati da radicali liberi ed altre sostanze ossidanti. Tale azione protettiva viene mediata prevalentemente dal sistema di ossidoriduzione del glutatione che utilizza il NADPH per la formazione di glutatione ridotto (GSH), in parte anche dal sistema della catalasi che demolisce il perossido di idrogeno utilizzando il NADPH come attivatore. I fenomeni di degradazione ossidativa, sia delle proteine citoplasmatiche (emoglobina, enzimi) che delle componenti lipidiche e proteiche della membrana, sono riconosciuti come causa scatenante della lisi cellulare; di conseguenza il mantenimento dei livelli fisiologici di NADPH e GSH garantisce la normale sopravvivenza degli eritrociti, nel circolo sanguigno, per circa 120 giorni.

DEFICIT DI GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI

I globuli rossi carenti di G6PD, in presenza di agenti ossidanti a concentrazioni elevate, non sono in grado di produrre quantità adeguate di NADPH e GSH e vanno incontro a lisi

1



f.c.c. MB

precoce. Il fenomeno talvolta si propaga fra le cellule circolanti in proporzioni massicce e si verificano crisi emolitiche anche molto gravi.

La carenza ereditaria di enzima comunemente è molto pronunciata ma non sono descritti deficit totali. Di conseguenza, nella maggior parte dei casi, in condizioni fisiologiche stazionarie, anche i globuli rossi carenti dispongono di quantità di NADPH e GSH sufficienti a garantire loro una sopravvivenza normale.

Dal punto di vista medico, dunque, la caratteristica comune del deficit di G6PD è la predisposizione degli individui affetti a crisi emolitiche sporadiche. La gravità degli episodi emolitici è collegata principalmente alla natura ed alla concentrazione degli agenti ossidanti, con i quali i globuli rossi vengono a contatto; in parte anche a fattori genetici e metabolici individuali.

Altre manifestazioni cliniche rilevanti, come viene descritto di seguito, sono l'iperbilirubinemia neonatale e, in casi molto rari, l'anemia emolitica cronica non sferocitica (AECNS).

EREDITARIETA'

Il gene della G6PD è situato sul cromosoma X pertanto le mutazioni vengono trasmesse con ereditarietà legata al sesso.

L'uomo ha un solo cromosoma X proveniente dalla madre, pertanto può essere normale (X materno normale) o emizigote per il difetto enzimatico (X materno con mutazione).

La donna ha due cromosomi X, uno paterno ed uno materno, pertanto può essere omozigote normale (X,X normali), eterozigote con difetto parziale di G6PD (X paterno con mutazione e X materno normale o viceversa), omozigote o con doppia eterozigosi per il difetto enzimatico qualora il padre e la madre trasmettano la stessa mutazione o mutazioni diverse.

Nella figura 1 sono schematizzate le modalità di trasmissione ereditaria nella progenie dei possibili tipi di coppie (A, B, C, D, E) con i valori di probabilità di ciascun genotipo nell'ambito del gruppo familiare.

Se il padre ha il difetto enzimatico, le figlie femmine lo ereditano in tutti i casi.

I figli maschi possono ereditare il difetto soltanto dalla madre, con probabilità del 50% se la madre è portatrice eterozigote, del 100% se la madre è omozigote o con doppia eterozigosi.

Per le leggi della trasmissione ereditaria esiste una probabilità molto bassa che nascano donne omozigoti o doppie eterozigoti, la condizione più frequente è quella di portatrice eterozigote del difetto enzimatico ereditato dal padre o dalla madre.

Negli uomini emizigoti e nelle donne omozigoti o con doppia eterozigosi il difetto enzimatico è pienamente espresso e si osserva costantemente una carenza marcata di attività della G6PD negli eritrociti.

Nelle donne eterozigoti si ha invece una condizione intermedia con deficit enzimatico parziale, di entità molto variabile da soggetto a soggetto. Tale variabilità è dovuta al fenomeno di inattivazione casuale del cromosoma X che avviene nei primi stadi dell'ontogenesi in tutte le cellule dell'embrione femminile. L'inattivazione può riguardare indifferentemente, e con andamento casuale, il cromosoma X di origine paterna o quello di origine materna ed una volta avvenuta si mantiene in tutta la progenie cellulare. Di conseguenza nelle donne sono presenti, in proporzioni variabili, due tipi di cellule somatiche che differiscono nell'espressione dei rispettivi geni allelici. Questa condizione va sotto il nome di mosaicismo. Le donne eterozigoti per il deficit di G6PD hanno una popolazione eritrocitaria costituita da un mosaico di cellule normali e carenti ed i valori di attività enzimatica misurabili dipendono dalle proporzioni fra i due tipi di cellule.



BIOLOGIA MOLECOLARE

Il gene della G6PD è costituito da un segmento di DNA di 100 Kb situato nella distale del braccio lungo del cromosoma X.

L'enzima normale è geneticamente polimorfico. La forma più comune in tutto il mondo G6PD B, in Africa nel 40% della popolazione è presente la variante polimorfica A differenzia dalla B per la mobilità elettroforetica.

Le varianti patologiche hanno comunemente un'attività enzimatica fortemente ridotta e alterazioni di altre caratteristiche biochimiche (mobilità elettroforetica, termostabilità, affinità per substrati ed inibitori). La struttura primaria del gene è complessa e sono state identificate, fino ad oggi, più di 100 mutazioni, per la maggior parte puntiformi. Sono state anche descritte, in rari casi, delezioni di piccoli tratti di DNA. Sono note delezioni di ampie sequenze nucleotidiche che sarebbero probabilmente incompatibili con la vita.

DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA E FREQUENZA

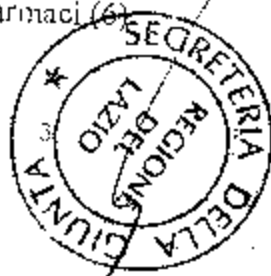
Il deficit di G6PD è stato osservato in tutti i continenti; la frequenza media dei portatori di uno o due geni anomali (emizigoti, eterozigoti ed omozigoti) nel mondo è 7,5 % ma di prevalenza è molto variabile in diverse aree geografiche, da 35% in alcune regioni a 0,1 in Giappone e nei paesi nordeuropei. Il 2,9 % circa della popolazione nel mondo è affetto da carenza genetica di G6PD, inoltre il 10% delle donne eterozigoti presenta un deficit enzimatico a causa del mosaicismismo della popolazione eritrocitaria. Di conseguenza il 3,4 della popolazione mondiale è esposto al rischio delle complicazioni cliniche del deficit di G6PD (3). Le frequenze medie più elevate si trovano in Africa, nei paesi mediterranei, nel sud est asiatico ed in Oceania. Nelle Americhe il difetto si è diffuso in epoche relativamente recenti, a seguito delle migrazioni. Sembra ormai dimostrato che il difetto genetico abbia avuto un vantaggio selettivo nelle regioni infestate dalla malaria. Effettivamente si osservano tassi di prevalenza più elevati ed alcune varianti anomale addirittura frequenze polimorfiche.

In Italia le frequenze stimate del deficit di G6PD variano da 0,5 a 1,5 % in diverse regioni, con l'eccezione della Sardegna con una frequenza media di 14%. La variante molecolare più diffusa è la G6PD Mediterranea; altre varianti comuni in ordine di frequenza sono la G6PD Seuttle, la G6PD Union e la G6PD A-; non sono state osservate marcate differenze fra le varianti settentrionali e meridionali, con eccezione la G6PD A- che sembra più diffusa nelle regioni meridionali.

I primi risultati di uno studio nel Lazio hanno dimostrato un tasso di prevalenza intorno al 1%, una frequenza più elevata della G6PD Mediterranea (57%) rispetto ad altre varianti molecolari ed una frequenza della G6PD Seuttle (13%) più elevata che in altre regioni italiane (4,5).

ASPETTI CLINICI

Le manifestazioni cliniche più comuni sono l'anemia emolitica acuta a carattere episodico e l'ittero neonatale. Molto raramente si osserva AECNS (1-3). La principale causa di emolisi è il danno ossidativo causato dall'ingestione di fave, da infezioni acute o dall'assunzione di alcuni farmaci (6).



Handwritten signature and date: 10.11.77

Handwritten mark

Nei maschi emizigoti e nelle femmine omozigoti o con doppia eterozigosi, dove sono presenti soltanto geni anomali, si verifica una predisposizione a manifestazioni cliniche di varia gravità. Nelle femmine eterozigoti, invece, la presenza contemporanea del gene mutato e di quello normale, determina un deficit enzimatico più lieve ed il rischio di complicazioni cliniche è limitato.

La variabilità del quadro clinico dipende dall'entità del danno ossidativo e da caratteristiche metaboliche e genetiche individuali. Le situazioni più gravi corrispondono alla presenza di varianti molecolari dell'enzima con gravi difetti funzionali ed una marcata riduzione dell'attività enzimatica.

In relazione alla gravità del quadro clinico, le varianti della G6PD sono state classificate in quattro gruppi: I) varianti rare con gravi difetti funzionali associate ad AECNS, II) varianti con deficit di attività enzimatica grave, III) varianti con deficit intermedio, IV) varianti con deficit lieve o assente.

Un aspetto peculiare delle crisi emolitiche è che esse sono erratiche e nello stesso paziente possono verificarsi, in momenti diversi, reazioni diverse di fronte alle stesse cause di danno ossidativo. Di conseguenza è evidente che a livello interindividuale la variabilità della malattia è dovuta, principalmente, alla eterogeneità molecolare delle varianti enzimatiche, mentre a livello intraindividuale esiste un effetto determinante di fattori metabolici o ambientali.

La maggior parte dei soggetti con deficit della II e III classe normalmente non presenta sintomi clinici. Talvolta è presente un lieve stato emolitico perfettamente compensato, caratterizzato da una sopravvivenza media eritrocitaria di 90-100 giorni e livelli di emoglobina normali o presso i limiti inferiori della norma.

In presenza di uno stress ossidativo possono invece verificarsi crisi emolitiche di gravità variabile, da una lieve o modesta anemia transitoria, alle forme più gravi, rapidamente progressive.

Gli episodi emolitici acuti insorgono generalmente dopo 1-2 giorni dall'instaurarsi di una condizione di stress ossidativo.

Le crisi dovute all'ingestione di fave (favismo) presentano uno sviluppo più rapido rispetto a quelle da farmaci, ma la sintomatologia e il decorso clinico sono molto simili.

I sintomi più comuni sono astenia, pallore, tachicardia, febbre, talora vomito, ittero ingrossante, dolori addominali ed emissione di urine scure, quest'ultima espressione di emoglobinuria, dovuta ad emolisi intravasale. La complicanza clinica più grave è l'insufficienza renale acuta che probabilmente si instaura in presenza di un danno renale subclinico preesistente.

A livello ematologico si osserva anemia normocromica normocitica. Lo striscio di sangue mette in evidenza diverse anomalie morfologiche eritrocitarie: anisocitosi, "bag-cells", policromia e cellule anomale con distribuzione non omogenea dell'emoglobina e adesione di lembi opposti della membrana. Le colorazioni sopravitali mettono in evidenza la presenza di corpi di Heinz i quali appaiono precocemente ma tendono a scomparire entro 24 ore dall'inizio della crisi emolitica poiché vengono rimossi dalla milza insieme a frammenti di membrana. Sono presenti generalmente metaemoglobinemia, emoglobina libera nel plasma ed aumento dei granulociti.

Nella maggior parte dei casi la fase acuta tende a risolversi spontaneamente se vengono eliminati gli agenti ossidanti. All'inizio, infatti, vengono distrutti i globuli rossi più vecchi con attività enzimatica molto ridotta, in seguito vengono immessi in circolo globuli rossi giovani, con attività enzimatica più elevata, che sono in grado di sopravvivere.

I soggetti con AECNS presentano anemia emolitica sin dalla nascita e talvolta possono essere trasfusione-dipendenti. Alla malattia cronica si aggiunge, in tutti i casi, un rischio

M



particolarmente elevato di emolisi acuta provocata da agenti esogeni (fave, farmaci) o stati infettivi. I casi riportati nella letteratura scientifica sono tutti di sesso maschile.

L'iperbilirubinemia neonatale è una condizione che può manifestarsi fra il 2° e il 3° giorno di vita ed è caratterizzata da ittero di grado variabile con anemia lieve o assente. La sua incidenza, in diverse popolazioni, varia dal 25 al 30% per i maschi emizigoti e le femmine omozigoti, dal 15 al 20% per le femmine eterozigoti. E' verosimile che le cause dell'aumento della bilirubina siano una lieve diminuzione della sopravvivenza eritrocitaria associata ad un insufficiente catabolismo della bilirubina a livello epatico, caratteristico dell'età neonatale. In alcuni casi lo sviluppo dell'iperbilirubinemia neonatale può essere facilitato dalla presenza concomitante di un difetto genetico di coniugazione della bilirubina (sindrome di Gilbert) (7).

Nota 1. I medici curanti possono fare riferimento agli elenchi di farmaci potenzialmente emolitici allegati alle linee guida (allegato 1).

DIAGNOSI

Per la diagnosi del deficit di G6PD è necessario dimostrare la carenza di attività enzimatica nei globuli rossi.

In pratica viene saggiata la formazione di NADPH nell'emolizzato mediante metodi quantitativi (spettrofotometria o potenziometria), oppure test qualitativi o semiquantitativi ("spot test" di fluorescenza, spot test con formazano blu, test colorimetrico di riduzione della metemoglobina) (8-10).

L'International Council for Standardization in Haematology ha raccomandato il dosaggio spettrofotometrico dell'attività enzimatica nell'emolizzato ed un metodo qualitativo, basato sull'emissione di fluorescenza (spot test).

Il dosaggio enzimatico, se applicato alla popolazione maschile, presenta sensibilità e specificità elevatissime (circa 100%). In questo caso infatti il deficit di attività enzimatica è molto marcato ed i risultati del test non possono confondersi con i valori di riferimento normali, pertanto non si ottengono falsi negativi. D'altra parte non sono descritti deficit secondari di G6PD di entità paragonabile a quella del difetto genetico che potrebbero dar luogo a falsi positivi.

Per le donne lo stesso test è meno specifico e meno sensibile a causa del mosaicismismo della popolazione eritrocitaria, che è caratteristico nella condizione di eterozigosi. Come illustrato in precedenza, il mosaicismismo determina una variabilità molto ampia dell'attività enzimatica con zone di sovrapposizione sia con i valori normali che con quelli marcatamente patologici. Pertanto una quota rilevante (20-30%) di donne eterozigoti può essere erroneamente classificata come normale o carente omozigote (o con doppia eterozigosi).

Un'ulteriore complicazione nell'interpretazione dei risultati, nella popolazione femminile, può essere causata dalla riduzione dell'età media della popolazione eritrocitaria e dalla presenza concomitante di reticolocitosi. Come è noto le cellule più giovani hanno attività enzimatica più elevata e, di conseguenza, se il campione di sangue è arricchito in cellule giovani il difetto enzimatico può essere mascherato ed aumenta la probabilità di confondere l'eterozigote con il normale e l'omozigote o il doppio eterozigote con l'eterozigote. Tale condizione è piuttosto frequente e si verifica dopo le crisi emolitiche acute, nei casi di anemia emolitica cronica da altre cause, combinate con il deficit di G6PD, dopo emorragie o, infine, nel corso di terapie che stimolano l'eritropoiesi.

Il rischio di classificazione erranea può essere praticamente eliminato mediante lo studio delle famiglie e l'applicazione, ove possibile, dell'analisi genica.



Sc

b.c.c. 1/1

Per quanto riguarda l'applicazione dell'analisi genica, come metodo diagnostico di livello superiore, bisogna considerare la sua utilità in generale, non solo per i casi di eterozigosi. Infatti le varianti molecolari della G6PD sono classificate per categorie di rischio clinico ed a scopo preventivo sarebbe sempre utile conoscere il difetto molecolare specifico in ogni paziente con grave carenza enzimatica. D'altra parte, alla luce delle attuali conoscenze, è possibile identificare una serie di mutazioni già note mediante tecniche di routine (digestione con endonucleasi specifiche del DNA amplificato con PCR, amplificazione allele-specifica) che sono alla portata di qualunque laboratorio specializzato.

Ai fini della garanzia di qualità dei dati analitici è importante che i servizi di analisi adottino procedure operative standardizzate, preferibilmente uniformate a metodi raccomandati, seguano programmi di controllo di qualità interno ed aderiscano, ove possibile, a programmi di valutazione esterna di qualità.

Per il dosaggio della G6PD nell'emolizzato è particolarmente importante a) standardizzare la conservazione degli eritrociti (anticoagulante, temperatura), la preparazione dell'emolizzato (separazione dei globuli rossi da leucociti e piastrine, composizione della soluzione ipotonica di lisi) ed il test enzimatico (pH, temperatura, termostatazione, composizione della miscela di reazione); b) esprimere i risultati in $U / g \text{ Hb}$; c) controllare i propri intervalli di riferimento normali.

Inoltre sulla base delle difficoltà di interpretazione dei risultati del test, già illustrate, si raccomanda di a) non eseguire il test a breve distanza da una crisi emolitica; b) eseguire nei casi dubbi uno studio familiare e/o l'analisi genica.

I test qualitativi o semiquantitativi presentano generalmente una scarsa sensibilità per i deficit intermedi, pertanto possono essere utilizzati soltanto per la popolazione maschile; nei casi positivi si raccomanda di eseguire sempre il saggio quantitativo di conferma (9,10).

Anche per i test non quantitativi è necessario operare in condizioni rigorosamente standardizzate ed applicare controlli di qualità.

Nota 1. I centri ospedalieri che effettuano la diagnosi di deficit di G6PD sono invitati a segnalare i casi, con il consenso dei pazienti, alla Regione Lazio, Assessorato Salvaguardia e Cura della Salute mediante apposita scheda informativa (allegato 2).

Nota 2. I medici curanti possono fare riferimento, per la diagnosi di deficit di G6PD, ai servizi di analisi indicati nell'allegato 3.

TERAPIA

Il primo problema che si pone per il trattamento di una crisi emolitica è la diagnosi.

Se viene accertato o era noto in precedenza il deficit di G6PD, è necessario sospendere immediatamente la somministrazione di farmaci potenzialmente emolitici ed iniziare il monitoraggio dello stato clinico e dei dati di laboratorio.

In corso di emoglobinuria la complicanza più temibile è l'insufficienza renale acuta da trattare con mezzi idonei ad indurre il ripristino della funzionalità renale.

Nella maggior parte dei casi le crisi emolitiche tendono a risolversi spontaneamente in pochi giorni poiché vengono colpiti soltanto i globuli rossi più vecchi con attività enzimatica molto ridotta.

Nelle situazioni più gravi, se l'emoglobina è al di sotto di 70-80 g/L, è necessario intervenire con la trasfusione. In presenza di emoglobinuria persistente, tachicardia, forte malessere, irrequietezza, e ipotensione la trasfusione può essere urgente. Molto raramente è necessario



trasfondere più di due unità di emazie concentrate anche a causa dell'autolimitazione dell'emolisi

Nei neonati le crisi emolitiche da deficit di G6PD sono eventi rari che possono richiedere exsanguinotrasfusione nei primi giorni di vita.

Non vi sono particolari restrizioni circa l'uso di unità ematiche raccolte con i comuni anticoagulanti-conservanti (SAG-Mannitolo, CPD-A1). E' molto importante, invece, escludere i donatori di sangue affetti dalla stessa enzimopatia.

Poiché la terapia trasfusionale non è esente da rischi bisogna acquisire il consenso informato del paziente o dei genitori, nel caso di minori.

Il trattamento degli stati infettivi acuti concomitanti alle crisi emolitiche si basa sull'uso di antibiotici a largo spettro ed antipiretici purché non inclusi nelle liste dei farmaci a rischio (6).

L'iperbilirubinemia neonatale, considerato il rischio di ittero nucleare, deve essere trattata con la fototerapia. La exsanguinotrasfusione va riservata ai casi più gravi in cui la bilirubina sierica è al disopra di 15 mg/dL nei primi due giorni di vita o stabilmente al disopra di 20 mg/dL nella prima settimana.

Il trattamento dell'AECNS associata a deficit di G6PD prevede, come nelle AECNS da altra causa, la terapia ferro-chelante. Non è utile il regime ipertrasfusionale mentre nei casi più gravi può essere vantaggiosa la splenectomia.

SORVEGLIANZA E PREVENZIONE DELLA MALATTIA EMOLITICA

Generalmente le complicazioni cliniche del deficit di G6PD possono essere prevenute con la diagnosi precoce e con un' adeguata informazione dei pazienti e dei medici curanti.

I programmi di prevenzione pertanto dovrebbero comprendere: a) l'individuazione dei maschi emizigoti e delle femmine omozigoti o con doppia eterozigosi per la prevenzione delle crisi emolitiche acute; b) l'individuazione delle femmine eterozigoti, almeno nelle famiglie a rischio, ed il controllo alla nascita dei loro figli maschi per garantire il trattamento precoce dell'ittero neonatale; c) l'identificazione, ove possibile, della variante molecolare nei soggetti con deficit enzimatico accertato; d) l'eliminazione delle fave dalla dieta di tutti i carenti di G6PD; e) la vendita delle fave in contenitori chiusi; f) il divieto di transfondere in pazienti con deficit di G6PD, nel corso di una crisi emolitica, unità di sangue o di emazie concentrate con la stessa carenza enzimatica; g) la raccomandazione a tutti i soggetti carenti di G6PD di non assumere farmaci senza prescrizione del medico; h) l'obbligo per le ditte produttrici di segnalare il potenziale effetto emolitico dei farmaci nell'etichetta e nel foglio illustrativo; i) la formazione e l'aggiornamento degli operatori sanitari.

Considerata la natura benigna della malattia, l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda di effettuare lo "screening" sistematico nella popolazione maschile soltanto nelle regioni con incidenza superiore al 3% (3).

Poiché nel Lazio, come nelle altre regioni italiane (fa eccezione la Sardegna) l'incidenza è notevolmente inferiore, si raccomanda di eseguire il test di laboratorio per il deficit di G6PD, a scopo preventivo, soltanto per gli individui delle seguenti classi a rischio: a) individui appartenenti a famiglie in cui il difetto genetico è stato già accertato; b) pazienti ricoverati in ospedale, specialmente in previsione di gravi interventi chirurgici o di terapie con farmaci potenzialmente emolitici; c) pazienti da sottoporre a trapianto di midollo osseo ed i relativi donatori; d) donne in gravidanza, nei casi di positività, i loro figli; e) coppie che richiedono la procreazione assistita; f) individui esposti ad intossicazione nell'ambiente di lavoro; g) individui di origine sarda o provenienti da altri paesi (o gruppi etnici) con elevate frequenze del difetto enzimatico (p.e. Africani, Curdi).

M



7
A
p. c. c. 1/1

BIBLIOGRAFIA

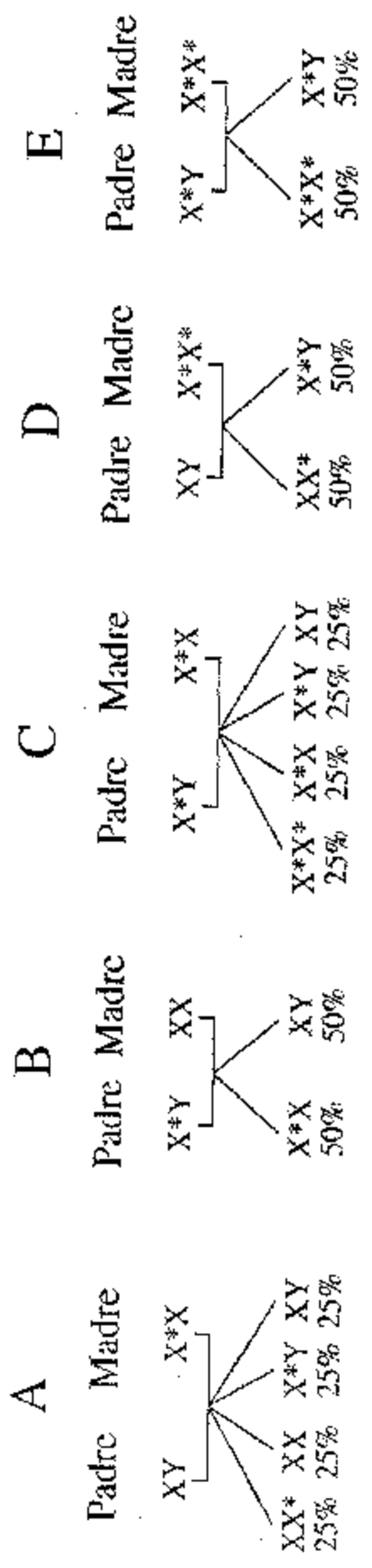
1. LUZZATTO L. 1998. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic anemia. In: *Nathan and Oski's hematology: of infancy and childhood*. D.G. Nathan & S.H.Orkin (Eds). W.B Saunders, Philadelphia. p.704-726.
2. BEUTLER, E. 1994. G6PD deficiency. *Blood* 74. p.3613-3636.
3. WHO WORKING GROUP. 1989. Update/Le point, glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull. WHO* 67. p.601-607.
4. SALVATI, A.M., CAPRARI, P., MAFFI, D., CAFORIO, M.P., CIANCIULLI, P., SORRENTINO, F., AMADORI, S., CASADEI, A.M., PASCONE, R., SUETTI, D., FORASTIERE, E., MAIORANA, A., D'ASERO, C., BORGOGNONI, A., MARCHETTI, C., TUFO, E., ALFANO, G., BELLU, G., ZOILA, S., BONAVIA, V.M., ZEPPONI, E. & GENTILESCHI, E. 1998. Prevalenza del deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi nel Lazio. AIEOP XXV Congresso Nazionale, Pavia. *It. J. Pediat.* 24 (3). p.209.
5. SALVATI, A.M., MAFFI, D., CAPRARI, P., PASQUINO, M.T., CAFORIO, M.P., TARZIA, A. 1999. Deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi ed anemia emolitica ereditaria. *Ann. Ist. Super. Sanità* 35 (2). p.193-203.
6. SALVATI, A.M., MAFFI, D., CAFORIO, M.P., CAPRARI, P., CIANCIULLI, P., SORRENTINO, F., AMADORI, S. 1999. Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi: fattori di emolisi. *Rapporti ISTISAN Ist. Super. Sanità*.
7. KAPLAN, M., RENBAUM, P., LEVY-LAHAD, E., HAMMERMAN, C., LAHAD, A. & BEUTLER, E. 1997. Gilbert syndrome and glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 94. p.12128-12132.
8. BEUTLER, E., BLUME, K.G., KAPLAN, J.C., LOHR, G.W., RAMOT, B. & VALENTINE, W.N. 1977. International Committee for Standardization in Haematology: recommended methods for red-cell enzyme analysis. *Br. J. Haematol.* 35. p.331-340.
9. BEUTLER, E., BLUME, K.G., KAPLAN, J.C., LOHR, G.W., RAMOT, B. & VALENTINE, W.N. 1979. International Committee for Standardization in Haematology. Recommended screening test for glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. *Br. J. Haematol.* 43. p. 465-477.
10. PLJADES, A., LEWIS, M., SALVATI, A.M., MIWA, S., FUJII, H., ZARZA, R., ALVAREZ, R., RULL, E., VIVES-CORRONS, J.L. 1999. Evaluation of the blue formazan spot test for screening glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Int. J. Haematol.* 69. p. 234-236.

Handwritten mark



Handwritten text

Handwritten signature



X cromosoma normale
 X* cromosoma con mutazione

Figura 1. - Trasmissione ereditaria del deficit di G6PD



1.01.47
 Kca

Tabella 1. Principi attivi di farmaci ad altre sostanze che provocano entolisi nei soggetti con deficit di G6PD

N. CAS	Nome	Nome Sistematico	Note	Nome Chimico	Formula Molecolare
133-04-4	ACETAMIBINE	ACETAMIBINE (Acetaminofen)		N-fetilacetamide	C ₉ H ₉ N O
10-76-2	ACIDO O-ACETILSALICILICO	ACIDO O-ACETILSALICILICO (acido acetoilsalicylico)	a	acido 2-acetossibenzoico	C ₉ H ₇ O ₄
300-09-2	ACIDO NALIDIXICO	ACIDO NALIDIXICO	b	Acido 1-etil-1,4-didro-7 metil-4-oss-1,3-naftidil-3-carbossilico	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₃
300-42-1	ARSINA	ARSINA	c	Acido arsenidico	As ₂ H ₃
22-31-0	CLORURO DI TOLONIO	CLORURO DI TOLONIO (sali di toluidina)		3 Anilino-7-dimetilamino 2-metilfenazolinone cloruro	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ S
35731-83-1	CIPROFLOXACINA	CIPROFLOXACINA	b	Acido 1-ciclopropil 6-fluoro-1,4-didro 4-oss-7-(1-piperazinil)-3,4-dinilcarbossilico	C ₁₇ H ₁₈ F N ₃ O ₃
55-75-7	CLORAMFENICOLOR	CLORAMFENICOLOR		[R: (R', R'')-2,2-dicloro-N (2-idrossi-1-(idrossimetil)-2 (4-nitrofenilil) acetamide	C ₁₁ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₅
57-05-7	CLOROCIQUINA	CLOROCIQUINA	d	7-Cloro 4 (4-clorofenilamino-1-metilidanimino) chinolino	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₃
29-09-0	DAPSONE	DAPSONE (diifenil sulfone)	c	4,4'-sulfonilbis (benzenammina	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S
35-12-0	DIMERCAPROLO	DIMERCAPROLO		2,3-Dicloropropil-1-gliossimo (85 ds) 10 (3-amino 2,3,6-Eulegossi alfa I, fisso.	C ₃ H ₆ O ₂ S ₂
117-14-02-8	DOXOLUBICINA	DOXOLUBICINA		8,11-dicloro-8 (idrossiacetil) 1-acetossi 5,12-naftacene diossolo N (4-clorofenil)acetamide	C ₂₇ H ₂₀ N ₂ O ₁₁
54-44-2	FENACETINA	FENACETINA (acetofenidina)		N (4-clorofenil)acetamide	C ₁₀ H ₁₁ N O ₂
54-78-0	FFNAZOPIRIDINA	FFNAZOPIRIDINA	e	3 (metil-2(2,6-piridindiamina	C ₁₁ H ₁₁ N ₃

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Tabella 1. Principi attivi di farmaci o altre sostanze che provocano analisi nei soggetti con deficit di G6PD

11-51-0	EMEC5	2-FENILACETIDRAZIDE (acetilfenidrazina)	2-FENILACETOIDRAZIDE (acetilfenidrazina)	c	1-Acetil-2-fenidrazina	C ₈ H ₁₀ N ₂ O
100-83-0	EMEC5	FENIDRAZINA	PHENYLHYDRAZINE (acetilphenidrazina)	c	fenidrazina	C ₈ H ₈ N ₂
11-45-0	INN - EMECS	FURAZOLIDONE	FURAZOLIDONE		3-[[5-nitro-2-furanil]metilene]amino-2-ossazolidinone	C ₈ H ₇ N ₃ O ₅
10730-21-0	INN - EMECS	GLIRENCLAMIDE	GLIRENCLAMIDE	b	5-cloro-N-[2-[4-[[[cicloesilamino]carbonilamino]soffonil]fenil]etil]-2-metossibenzamide	C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₆ S
344-18-0	INN - EMECS	GLUCOSOLFONE	GLUCOSOLFONE (glucosulfonato sodium)		p,p'-Solfanilfanina-N,N'-diglucosida bisolfonato bisolico	C ₃₄ H ₃₄ N ₂ Na ₂ O ₁₀ S ₃
1612-30-0	INN EMEC5	MENADIOL SODIO SOLFATO SOLFATO SODICO DI MENADIOL (vitamina K ₃ sodio solfato)	MENADIOL SODIUM SULFATE MENADIOL SODIUM SULFATE (vitamin K ₃ sodium sulfate)	f	2-Metil-1,4-naftalencolo bis (solfato acido), sale sodico	C ₁₁ H ₈ Na ₂ O ₈ S ₂
14-27-0	INN - EMECS	MENADIONE (menafione, vitamina K ₃)	MENADIONE (menafione)	f	2-Metil-1,4-naftochinone	C ₁₁ H ₈ O ₂
100-37-0	INN EMEC5	MENADIONE SODIO BISOLFITO BISOLFITO SODICO DI MENADIONE (vitamina K ₃ sodio bisolfito)	MENADIONE SODIUM BISULFITE MENADIONE SODIUM BISULFITE (vitamin K ₃ sodium bisulfite)	f	1,2,3,4-Tetraidro-2-metil-1,4-diosso-2-naftalensulfonato sodico	C ₁₁ H ₈ O ₂ NaHSO ₃
33-39-0	INN - EMECS	MEPACRINA	MEPACRINE (Guinacrine)		N ⁴ - (6-cloro-2-melossi-9-acridinil)-1,7-n ¹ -digli[1,4-pentametilammina]	C ₂₃ H ₃₀ ClN ₃ O
9-57-0	INN EMEC5	MESALAZINA ACIDO 5-AMMINO SALICILICO (acido paraminosalicilico)	MESPLAZINE 5-AMINOSALICYLIC ACID (paraminosalicylic acid)		Acido 5-amino-2-idrossi-benzico	C ₇ H ₇ N O ₃
61-73-0	INN EMEC5	METILTIONIO CLORURO CLORURO DI METILTIONIO (olio di metilene)	METHYLTIIONINIUM CHLORIDE METHYLTIIONINIUM CHLORIDE (metilene blue)		3,7-Eis(dimetilamino) - fenarationio cloruro	C ₁₆ H ₁₈ ClN ₃ S
11-20-0	EMEC5	NAFTALENE, PURO	NAFTALENE, PURE (naphthalin)		Naftalene	C ₁₀ H ₈
11-19-0	EMEC5	2-NAFTOLO (beta-naftolo)	2-NAPHTHOL (beta-naphthol)		beta-naftolo	C ₁₀ H ₈ O
11-17-0	INN EMEC5	NIRIDAZOLO	NIRIDAZOLE		1-(5-Mero-2-tiazolil)-2-ossotetraidroimidazolo	C ₆ H ₆ N ₄ O ₃ S



segue

Handwritten notes and signatures at the bottom right of the page.

Tabella 1. - Principi attivi di farmaci ed altre sostanze che provocano emolisi nei soggetti con deficit di G6PD

542-56-3	EMEC5	NITRIFO DI ISOBUTILE (isobutitrite)	ISOBUTYI NITRIVE	Nitrifo di isobutile	C ₄ H ₉ N O ₂
59-87-0	MW-EMEC5	NITROFURAL (nitrofurazone)	NITROFURAL (nitrofurazone)	5-Nitro-2-furaldeide semicarbazone	C ₆ H ₆ N ₄ O ₄
67-20-9	MW-EMEC5	NITROFURANTOINA (nitrofurantoina)	NITROFURANTOIN (nitrofurantoin)	N-(5-nitro-2-furilidene)-1-aminofantoina	C ₈ H ₆ N ₄ O ₅
9002-12-4	EMEC5	OSSIFRASI, URATO (urato ossidasi)	OXIDASE, URATE (urato ossidasi)		
635-05-2	MW EMEC	PAMACHINA PAMAQUINA	PAMAQUINE PAMAQUINE	N,N'-di(1-N ⁴ -(6-metossi-8-chinolinil)-1,4-pentandiaina B-(5-isopropilaminoamminio)-6-metossichinolina	C ₄₂ H ₄₅ N ₃ O ₇
86-78-2	MW	PENTACHINA	PENTAQUINE	B-(4-Amino-1-metilbutilamino)-6-metossichinolina	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O
90-34-6	MW EMEC5	PRIMACHINA	PRIMAQUINE	9	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O
57-66-9	MW EMEC5	PROBENECID PROBENECIDE	PROBENECID PROBENECID	Acido p-dipropilsulfainoil benzoico	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄ S
57-63-1	MW EMEC5	SOLFADIMIDINA SOLFADIMIDINA	SOLFADIMIDINE SOLFADIMIDINE	N-(4,6-Dimetil-2-pirimidinil)solfenamide	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S
23940-36-5	EMEC5	2-(2-OSSIDO-3,5-DISOLFONATO-FENOSSI)-1,3,2- BENZODIOSSASTIBOL-4,6- DISOLFONATO DI PENTASODIO (altiphen)	2-(2-OXIDO-3,5-DISULPHONATO-PHENOSY)-1,3,2- BENZODIOXASTIBOLE-4,6- DISULPHONATE (stilbphen)	2-(2-ossido-3,5-disolfonatoferossil)-1,3,2-benzodiossasilol-4,6-disolfonato di pentasodio	C ₁₂ H ₄ N ₆ O ₁₆ S ₄
144-00-9	MW-EMEC5	SOLFACETAMIDE	SOLFACETAMIDE		C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃ S
127-69-5	MW-EMEC5	SOLFAPURAZOLO (sulfapurazone, sulfisoxazole)	SULFAPURAZOLIF (sulfapurazone, sulfisoxazole)	N-(3,4-dimetil-5-isossazolil)sulfenamide	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S
223-46-0	MW EMEC5	SOLFAMETOXAZOLO SOLFAMETOSSAZOLO SOLFANILAMMIDE SOLFANILAMMIDE	SOLFAMETOXAZOLE SOLFAMETHOXAZOLE SOLFANILAMIDE SULPIANILAMIDE	N ¹ -(5-Metil-3-ossazolil)sulfenamide	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S
63-74-1	MW EMEC5	SOLFAPIRIDINA	SOLFAPIRIDINE	p Aminobenzen sulfonamide	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₂ S
63-74-2	MW EMEC5	SOLFASALAZINA	SOLFASALAZINE	N ¹ -2-Piutillsulfenamide	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S
599-79-1	MW EMEC5	SALAZOSOLFAPIRIDINA (salazopirina)	SALAZOSOLFAPYRIDINE (salazopyrin)	Acido 5-(p-(2-piridilsolfenil)fenilazo-salicilico	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O ₃ S
161-75-1	MW	(sulfonone)	ALDESULFONE SODIUM (sulfonone)	Sulfonilbis(p-fenilennino) dimetilansolfinato sodico	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ Na ₂ O ₆ S ₃
473-30	MW	TAZOSOLFONE	THIAZOSULFONE (thiazolasulfone)	5-(4-Aminofenil)sulfonil-2-tiazolanna	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂
19-59	EMEC5	2,4,6-TRINITROTOLUENE (trinitrotoluene)	2,4,6-TRINITROTOLUENE (trinitrotoluene)	1 Metil-2,4,6 trinitrobenzene	C ₇ H ₆ N ₃ O ₆



Handwritten signature and date.

Note	
<p>a) in alternativa può essere somministrato il paracetamolo che viene considerato generalmente innocuo (vedi tab.2), oppure il flurbiprofene (CAS 5104-49-4)</p> <p>b) Riguardo all'azione emolitica di queste sostanze esistono soltanto descrizioni di casi isolati ed informazioni non pubblicate.</p> <p>c) Sostanze che a dosi elevate possono provocare emolisi anche in soggetti normali.</p> <p>d) In caso di necessità, per la profilassi o il trattamento della malaria, questa sostanza può essere somministrata sotto il controllo medico.</p> <p>e) Probabilmente innocua a dosi moderate.</p> <p>f) Analoghi sintetici della vitamina K naturale; altri analoghi non indicati nella tabella; menadiolo diacetato (CAS 573-20-6), menadiolo sodio fosfato (sale anidro CAS 131-13-5). Per la profilassi della malattia emorragica del neonato, la somministrazione di una singola dose per via parenterale, nel primo giorno di vita è ben tollerata. Gli autori (2,16) segnalano genericamente come sostanze potenzialmente emolitiche tutti gli analoghi della vitamina K. Probabilmente la vitamina K₁ naturale (fitomenadione, vedi tab.2) presenta un rischio più basso.</p> <p>g) Può essere somministrata a dosaggio ridotto sotto il controllo del medico.</p> <p>h) Componente, insieme al Trimetoprim (vedi tab.2), del Cotrimoxazolo.</p>	<p>Q.C.S. = numero di registro del Chemical Abstract Service</p> <p>CAS = nome sistematico italiano = denominazione corrente italiana attribuita dalla IUPAC</p> <p>CAS = nome sistematico inglese = denominazione corrente internazionale attribuita alla sostanza dall'OMS (21)</p> <p>CAS = nome sistematico italiano, EINECS, nome sistematico inglese = attribuiti alla sostanza dalla Commissione delle Comunità Europee (22)</p> <p>CAS = nome sistematico = nomi sistematici INN e EINECS.</p> <p>CAS = nome sistematico in parentesi = denominazioni correnti non riconosciute dalla Commissione delle Comunità Europee</p> <p>CAS = nome sistematico = sostanze che non possono essere somministrate a soggetti affetti da qualsiasi forma di deficit di G6PD</p> <p>CAS = nome sistematico = sostanze che non possono essere somministrate, oltre a quelle indicate in parentesi, a soggetti carenti di G6PD di origine mediterranea, medio-orientale e ad asiatica.</p>

10/1/06

fer

Tabella 2.- Principi attivi di farmaci od altre sostanze segnalati come possiblie o dubbia causa di errosi nei soggetti con deficit di G6PD

N.C.A.S.	Nome Sistematico		Nome Chimico	Formula Molecolare
	Italiano	Inglese		
50-70-2	ACIDO O-ACETILSALICILICO (acido acetilsalicilico)	O-ACETYL SALICYLIC ACID (acetylsalicylic acid)	vedi tabella 1	vedi tabella 1
50-81-7	ACIDO ASCORRICO	ASCORBIC ACID	L-Ascorbic acid	C ₆ H ₆ O ₆
50-83-0	ACIDO 4-AMMINO BENZOICO (acido para-amminobenzoico)	4-AMMINOBENZOIC ACID (para-aminobenzoic acid)	Acido 4-amino benzoico	C ₇ H ₇ N O ₂
50-85-5	ACIDO TIAPROFENICO	TIAPROFENIC ACID	Acido-5 benzil-alfa metil-2- tioprofenico	C ₁₄ H ₁₂ O ₃ S
50-85-1	AMINOFENAZONE (aminopirina)	AMINOPYRINE	4-(diacetilamino)-1,2-didro-1,5- rimetil-2-fenil-3H-pirazol-3-one	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O
51-75-0	ANTAZOLINA (amilsina)	ANTAZOLINE (antistine)	2-(N-benzilamminometil)-2- imidazofina	C ₁₇ H ₁₉ N ₃
53-54-2	CHINIDINA	QUINIDINE	(9 S)-6-metossicinchonina-9-olo	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂
53-85-0	CHININA	QUININE	(8 alla 9R)-6 metossicinchonina-9- olo	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂
56-75-7	CLORAMFENICOLO	CHLORAMPHENICOL	vedi tabella 1	vedi tabella 1
56-85-7	CLOROCHINA CLOROQUINA	CHLOROQUINE CHLOROQUINE	vedi tabella 1	vedi tabella 1
64-88-5	COLCHICINA	COLCHICINE	vedi tabella 1	vedi tabella 1
65-73-1	DIFENIDRAMINA	DIPHENHYDRAMINE (difenidramina)	(S)-N-(5,6,7,9-tetraidro-1,2,3,10- tetraimeto-9-ossobenzofen-2- eptalen-7-iltacetamida	C ₂₃ H ₂₉ N O ₆
65-81-9	DOPAMINA (L-dopa)	DOPAMINE (L-dopa)	2-difenilmetossi-N,N- dimetil-etanamina	C ₁₇ H ₂₃ N O
65-84-2	FENACETINA (acetofeneticina)	PHENACETIN (acetophenetidin)	1-(2-aminoetil)pirrocatecolo	C ₉ H ₁₁ N O ₂
65-85-0	FENAZONE (antipirina)	PHENAZONE (antipyrine)	vedi tabella 1	vedi tabella 1
			1,2- diidro-1,5-dimetil-2-fenil-5H- pirazol-3-one	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O

4/11/2014

Lucy

Tabella 2 Principi attivi di farmaci ed altre sostanze segnalati come possibili o dubbie causa di emolisi nei soggetti con deficit di G6PD

Classe	INN-EMECs	FENILBUTAZIONE	PHENYLBUTAZONE	Formula
53-33-0	INN-EMECs	FENILBUTAZIONE	PHENYLBUTAZONE	$C_{19}H_{20}N_2O_2$
53-34-0	INN-EMECs	FENITINA	PHENYTOIN	$C_{15}H_{12}N_2O_2$
54-90-0	INN-EMECs	FITOMENADIONE (vitamina K ₁)	PHYTOMENADIONE (vitamin K ₁)	$C_{31}H_{46}O_2$
54-91-0	INN-EMECs	ISONAZIDIF	ISONIAZID	$C_{10}H_7N_3O$
55-92-0	INN-EMECs	MENADIONE (menadione, vitamina K ₁)	MENADIONE (menadione, vitamin K ₁)	vedi tabella 1
55-97-0	INN-EMECs	MENADIONE SODIO DISUFILO BISOLFITO SODICO DI MENADIONE (vitamina K ₃ sodio bisolfite)	MENADIONE SODIUM DISULFITE MENADIONE SODIUM BISULFITE (vitamin K ₃ sodium bisulfite)	vedi tabella 1
55-98-0	INN-EMECs	NORFLOXACINA	NORFLOXACIN	Acido 1-etil-6-fluoro-1,4-didro-4-ossos-7-(1-piperazinil)-3-chinolincarbossilico $C_{16}H_{18}FN_3O_3$
55-99-0	INN-EMECs	PARACETAMOLO (acetaminofen)	PARACETAMOL (acetaminophen)	4'-idrossiacetanilide $C_9H_8NO_2$
56-04-0	INN-EMECs	PRIMETAMINA	PYRIME TAMINE	5-(4-Clorofenil)-6-etil-2,4-pirimidindiamina vedi tabella 1 $C_{12}H_{13}ClN_4$
57-90-0	INN-EMECs	PROBENECID	PROBENECID	vedi tabella 1
57-91-0	INN-EMECs	PROBENECIDE	PROBENECID	vedi tabella 1
57-92-0	INN-EMECs	PROCAINAMIDE	PROCAINAMIDE	p-amino-N-(2-(diethyl-amino) etil)acetamide $C_{13}H_{21}N_3O$
57-93-0	INN-EMECs	PROGUANILE	PROGUANIL (chlorguanidine)	N-(4-clorofenil)-N'(1-metil-etil)imidocarbamidocarbamide $C_{11}H_{16}ClN_5$
57-94-0	INN-EMECs	SOLFACINA	SULFACYTINE	4-Amirv-N-(1-etil-1,2-didro-2-ossos-4-piridinil)benzene sulfonamide $C_{12}H_{14}N_4O_3S$
57-95-0	INN-EMECs	STREPTOMICINA	STREPTOMYCIN	O-2 deossi-2-(metilamino) alfa-L-glucopiranosil-(1-2)-O-5 dicossi-3-C-fornil alfa-L-ribofuranosil-(1-4)-N,N'-bis(ammonioimmetil)-ri-streptamina $C_{211}H_{360}N_7O_{12}$

[Handwritten signature]

Tabella 2. - Principi attivi di farmaci ad altra sostanza segnalati come possibile o dubbia causa di emolisi nei soggetti con deficit di G6PD

66-65-9	MM-LINECS	SULFADIAZINA	SULFADIAZINE	4-amino-N-2-pirimidinilidobenzene-solfonamide	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S
177-89-5	MM-LINECS	SULFAFURAZOLO	SULFAFURAZOLE (sulfafurazolo, sulfisoxazole)	vedi tabella 1	vedi tabella 1
57-67-0	MM-LINECS	SULFAGUANIDINA	SULFAGUANIDINE	N-amidinosolfonamide	C ₇ H ₁₀ N ₄ O ₂ S
27-79-7	MM-LINECS	SULFAMERAZINA	SULFAMERAZINE	N-(4-metil-2-pirimidil) sulfonamide	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S
69-35-3	MM-LINECS	SULFAMETOPIRIDAZINA	SULFAMETHOPYRIDAZINE	N-(6-metossi-3-pirazolil)sulfonamide	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S
144-75-2	MM	(sulfonico)	ALDESULFONE SODIUM	vedi tabella 1	vedi tabella 1
142-1-5	MM MM LINECS	TRIESIENIDILE TRIEXIFENIDILE (benzoxolo)	TRIEXYPIENIDYL TRIHXYPHENIDYL (benzhexol)	Alfa-cicloesi-alta-fenil-1-piperidinpropionolo	C ₂₀ H ₃₁ N O
735-70-5	MM LINECS	TRIMETOPRIM *	TRIMETHOPRIM *	2,4-diamino-5-(3,4,6-triazotossibenzil) pirimidina	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃
91-81-8	MM-LINECS	TRIPLENNAMINA	TRIPLENNAMINE	N,N'-dimetil-N'-(fenilmetil)-N'-2-piridil-1,2-etandiamina	C ₁₆ H ₂₁ N ₃

Legenda- vedi legenda della tabella 1 da 1 a 6.

Note

Le sostanze elencate nella tabella sono vietate nei casi di deficit di G6PD con ALCNS per i quali esiste un elevato rischio di aggravamento dell'emolisi. Per i difetti comuni di G6PD potrebbero essere innocue, nella maggior parte dei casi, purché assunte a dosi terapeutiche; potrebbero invece provocare emolisi a dosi elevate (ingestione accidentale, avvelenamento, terapie particolari) o nel periodo neonatale o infine in presenza di altre patologie.

* Componente, insieme al sulfamossazolo (vedi tab 1) del Co-trimoxazolo (2,16)

10/3

11.11.11

DEFICIT DI GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI

Ospedale.....data.....

COGNOME.....NOME..... F M

Data di nascita.....Luogo di nascita.....Età-anni mesi

Precedenti osservazioni centro ospedaliero.....allegati

Domicilio.....Tel.....

Madre Cognome.....Nome.....Origine.....

Padre Cognome.....Nome.....Origine.....

Glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Normale

Carente: per le F specificare eterozigote omozigote

Firma del medico.....Firma del paziente.....

Da inviare a : Regione Lazio- Assessorato Salvaguardia e Cura della Salute



Handwritten signature and initials: *fea*
p.e.c.m.

1 ELENCO DEI LABORATORI PUBBLICI PER L'INDIVIDUAZIONE DEL DEFICIT G6PD

ASL RMA**	OSPEDALE S. GIACOMO	LABORATORIO ANALISI
ASL RMA*	OSPEDALE REGINA MARGHERITA	LABORATORIO ANALISI
ASL RMC*	IRCCS SANTA LUCIA	LAB. ANAL. CH. CLIN.
ASL RMC	OSPEDALE S. EUGENIO	LAB. PATOLOGIA CLIN.
ASL RMD*	OSPEDALE G.B. GRASSI OSTIA	PATOLOGIA CLINICA
ASL RME*	POLICLINICO A. GEMELLI	LAB. CHIMICA CLINICA
ASL RMF*	CIVITAVECCHIA	CENTRO TRASFUSIONALE
ASL RMH*	ALBANO	OSPEDALE S. SEBASTIANO
ASL RMH	ANZIO	LAB. ANALISI OSPEDALE
ASL RMH	OSPEDALE VELLETRI	LABORATORIO ANALISI
ASL RMH	OSPEDALE GENZANO	LABORATORIO ANALISI
AZ*	OSP. SAN CAMILLO	LABO CHIM ANALITICA
AZ*	OSP. FORLANINI	LAB. CHIMI. ANALITICA
IRCSS	OSPEDALE BAMBEN GESU'	LAB. ANALISI EMATOLOGIA
OSPCLASS*	OSPEDALE FATEBENE FRATELLI	LAB. PATOLOGIA CLINICA
AZ.	POLICLINICO UMBERTO PRIMO	INDAGINI EMATOLOGICHE
AZ.	" " "	CATTEDRA DI EMATOLOGIA
AZ.*	S.FILIPPO NERI	LAB. PATOLOGIA CLINICA
IRCCS*	IDI	LABORATORIO ANALISI
VITERBO	OSPEDALE	LABORATORIO ANALISI
FR*	SORA	SERVIZIO PAT. CLINICA
IST. SUP. SANTA'	LABORATORIO BIOCHIMICA CLINICA - OSP. S.EUGENIO DIVISIONE DI EMATOLOGIA	

LEGENDA:

* = I LABORATORI CON ASTERISCO ESEGUONO SOLO IL DOSAGGIO DI ATTIVITA' ENZIMATICA

**= SOLO SCREENING

GLI ALTRI ESEGUONO SIA IL TEST DI SCREENING CHE IL DOSAGGIO



Handwritten signature or initials.

Handwritten text, possibly a date or reference number.

Handwritten mark or signature at the bottom left.