



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi:
fattori di emolisi**

A. M. Salvati, D. Maffi,
M. P. Caforio, P. Caprari,
P. Cianciulli, F. Sorrentino e S. Amadori

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

99/19

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi:
fattori di emolisi**

Anna Maria Salvati (a), Donatella Maffi (a),
Maria Pia Caforio (a), Patrizia Caprari (a),
Paolo Cianciulli (b), Francesco Sorrentino (b) e Sergio Amadori (b)

(a) Laboratorio di Biochimica Clinica, Istituto Superiore di Sanità

*(b) Cattedra di Ematologia, Università degli Studi "Tor Vergata", Roma
Divisione di Ematologia, Centro Microcitemie, Ospedale S. Eugenio, Roma*

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

99/19

Istituto Superiore di Sanità

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi: fattori di emolisi.

Anna Maria Salvati, Donatella Maffi, Maria Pia Caforio, Patrizia Caprari, Paolo Cianciulli, Francesco Sorrentino e Sergio Amadori

1999, 27 p. Rapporti ISTISAN 99/19

La carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) è la più comune enzimopatia negli esseri umani. Presenta ereditarietà legata al sesso e a livello molecolare corrisponde ad un gruppo eterogeneo di mutazioni la cui espressione fenotipica è la riduzione dell'attività enzimatica nei globuli rossi. Le manifestazioni cliniche comuni sono le crisi emolitiche acute indotte da agenti ossidanti (farmaci, fave, infezioni) e l'ittero neonatale; raramente è presente l'anemia emolitica cronica non sferocitica. La gravità delle complicazioni cliniche dipende da diversi fattori quali l'entità dell'insulto ossidativo, le proprietà funzionali della variante enzimatica presente, le caratteristiche metaboliche individuali e la coesistenza di altre patologie. Nella maggior parte dei casi il deficit di G6PD è una malattia di natura benigna, tuttavia possono essere messi in atto efficaci interventi di prevenzione basati sulla diagnosi precoce e su un'adeguata educazione ed informazione dei pazienti e degli operatori sanitari. Vengono descritti il ruolo metabolico della G6PD e l'effetto devastante dello stress ossidativo sui globuli rossi in presenza del difetto enzimatico. Vengono quindi segnalati i principali fattori di emolisi con riferimenti ad alcuni fenomeni biochimici, che sembrano essere alla base del processo emolitico, ed alle complicazioni cliniche correlate. Sono inclusi elenchi di sostanze farmaceutiche con attività potenzialmente emolitica.

Parole chiave: Anemia emolitica, Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, Emolisi da farmaci, Enzimopatie eritrocitarie, Favismo

Istituto Superiore di Sanità

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and haemolytic agents.

Anna Maria Salvati, Donatella Maffi, Maria Pia Caforio, Patrizia Caprari, Paolo Cianciulli, Francesco Sorrentino and Sergio Amadori

1999, 27 p. Rapporti ISTISAN 99/19 (in Italian)

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD) is the most common enzymopathy in human beings. It shows sex linked inheritance and corresponds to a widely heterogeneous group of mutations, the common phenotypical expression being a reduction of the enzyme activity in red blood cells. The most frequent clinical manifestations of this genetic disorder are haemolytic crises caused by an oxidative stress (oxidant drugs, fava beans, infections) and neonatal jaundice. Chronic non spherocytic haemolytic anaemia can be rarely associated with G6PD deficiency. The severity of the clinical picture depends on the intensity of the oxidative damage, on the biochemical properties of the variant enzyme, on individual metabolic and genetic characteristics and finally on the presence of additional or preexisting pathology. The common types of G6PD deficiency are of benign nature, however most clinical manifestations can be prevented by the early diagnosis and an adequate information and education of patients, physicians and other health workers. The metabolic role of G6PD and the wasting effect of the oxidative stress in G6PD deficient erythrocytes are described. The most important causes of clinically significant hyperhaemolysis are reviewed pointing out some biochemical features which seem to be relevant in the haemolytic mechanism and the related clinical complications. Pharmaceutical substances with established and doubtful haemolytic power are listed.

Key words: Drug induced haemolysis, Erythrocyte enzymopathies, Favism, Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, Haemolytic anaemia

INDICE

| | Pag. |
|---|-------------|
| INTRODUZIONE | 1 |
| MECCANISMI DI EMOLISI | 2 |
| Ruolo metabolico della glucosio-6-fosfato deidrogenasi | 2 |
| Ruolo del danno ossidativo nel processo emolitico | 4 |
| DEFICIT DI G6PD | 7 |
| Basi molecolari e distribuzione geografica | 7 |
| Fisiopatologia e manifestazioni cliniche | 8 |
| Cause di <i>stress</i> ossidativo e sviluppo delle crisi emolitiche | 12 |
| CONCLUSIONI | 16 |
| BIBLIOGRAFIA | 26 |

INTRODUZIONE

Il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) è una malattia genetica, con ereditarietà legata al sesso, che presenta un considerevole tasso di prevalenza nei paesi mediterranei.

La manifestazione clinica più comune è l'anemia emolitica acuta a carattere episodico; frequentemente si osserva anche l'ittero neonatale, ma solo raramente l'anemia emolitica cronica non sferiocitica (AECNS).

La principale causa di emolisi, in presenza del deficit di G6PD, è lo *stress* ossidativo; di conseguenza esistono particolari fattori di rischio come l'età neonatale, le gravi malattie infettive, le terapie con farmaci ossidanti e l'ingestione di fave.

La gravità del quadro clinico è variabile e dipende sia dall'entità del danno ossidativo che dalle caratteristiche metaboliche e genetiche individuali. Sembra dimostrato che le situazioni più gravi corrispondano alla presenza di varianti molecolari dell'enzima con gravi difetti funzionali e/o una marcata riduzione dell'attività enzimatica, come accade, per esempio, per la G6PD Mediterranea e per alcune varianti rare associate ad AECNS.

Generalmente il deficit di G6PD è una malattia di natura benigna tuttavia è importante mettere in atto adeguate misure preventive che possono ridurre drasticamente gli episodi clinicamente rilevanti. In particolare sarebbe importante sviluppare i servizi diagnostici e migliorare l'informazione dei medici e dei pazienti sui fattori di rischio. In riferimento a questi ultimi bisogna considerare che i maggiori problemi si pongono per le terapie farmacologiche. Come viene messo in evidenza in questo rapporto non esistono ancora dati conclusivi sulla effettiva tossicità di alcuni farmaci (tab.1 e 2), e di conseguenza, nei singoli casi, è fondamentale una attenta valutazione del medico curante.

MECCANISMI DI EMOLISI

Ruolo metabolico della glucosio-6-fosfato deidrogenasi

La G6PD catalizza la prima reazione del ciclo dei pentosofosfati nella quale il glucosio-6-fosfato (G6P) è ossidato a fosfogluconolattone; contemporaneamente il nicotinadeninucleotide fosfato (NADP) viene trasformato in nicotinadeninucleotide fosfato ridotto (NADPH). La G6PD è un enzima citoplasmatico ubiquitario ma è d'importanza fondamentale nei globuli rossi, dove il ciclo dei pentosofosfati è l'unica fonte di produzione del NADPH.

Questo metabolita è essenziale nella catena di reazioni che proteggono i globuli rossi dagli ossidanti, poiché agisce come substrato della glutatione reduttasi (GSSGR) e come attivatore della catalasi (fig. 1). Mediante la GSSGR, il NADPH è utilizzato per la rigenerazione del glutatione ridotto (GSH) e dei gruppi sulfidrilici (-SH) delle proteine; il GSH viene a sua volta utilizzato come substrato della glutatione perossidasi (GSHPx) per eliminare il perossido di idrogeno (H_2O_2). Nei globuli rossi è presente anche una notevole quantità di catalasi che lega il NADPH come attivatore, ma la sua azione detossificante si esplica solo a concentrazioni elevate di H_2O_2 .

Il glucosio che attraversa la membrana cellulare è metabolizzato, alternativamente, mediante il ciclo glicolitico ed il ciclo dei pentosofosfati; il flusso metabolico attraverso le due vie è soggetto ad un forte sistema di regolazione le cui principali componenti sono il pH endocellulare, le concentrazioni di fosfati inorganici, di 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG) e di adenosintrifosfato (ATP), ma soprattutto il rapporto fra le concentrazioni di NADPH e NADP. La costante di Michaelis-Menten (K_m) della G6PD per il NADP è molto bassa, da 2 a 4 μ moli/L mentre il NADPH agisce come forte inibitore parzialmente competitivo. Pertanto il rapporto NADPH/NADP è il principale sistema endocellulare di autoregolazione. In condizioni stazionarie il rapporto è molto elevato e la G6PD è quasi totalmente inibita. Il ciclo dei pentosi utilizza di

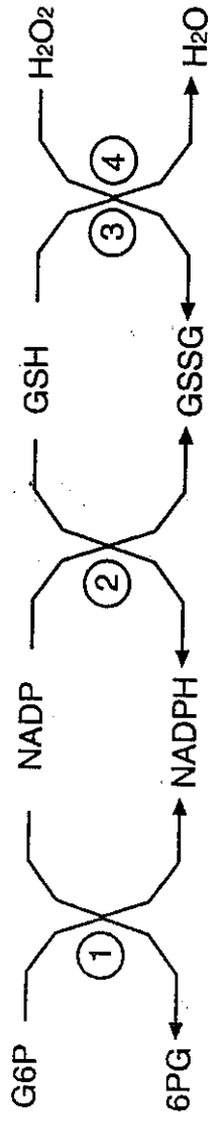


Figura 1. *Principali reazioni che proteggono i globuli rossi dagli ossidanti*

- ① - Glucosio-6-Fosfato deidrogenasi
- ② - Glutazione Reduttasi
- ③ - Glutazione perossidasi
- ④ - Catalasi

conseguenza meno del 10% del glucosio assunto attraverso la membrana, ma questo non significa che sia una via metabolica di minore importanza; anzi il suo ruolo è determinato proprio dalla sua caratteristica di riserva potenziale di NADPH, regolata in funzione delle necessità metaboliche. In presenza di uno stress ossidativo, in seguito alla deplezione di NADPH, viene rimossa l'inibizione della G6PD e la velocità del ciclo dei pentosi può aumentare più di 10 volte (1-6).

Ruolo del danno ossidativo nel processo emolitico.

La marcata flessibilità del ciclo dei pentosi corrisponde ad una particolare esigenza dei globuli rossi di resistere al danno ossidativo i cui bersagli principali sono l'emoglobina e le componenti proteiche e lipidiche della membrana; contemporaneamente vengono ossidati i gruppi sulfidrilici di alcune proteine citoplasmatiche di natura enzimatica con la conseguenza di una parziale inattivazione.

Il danno ossidativo è dovuto a radicali liberi di varia natura ed alle forme attive dell'ossigeno, specialmente l'anione superossido ed il perossido di idrogeno, la cui formazione è mediata dall'emoglobina (fig.2). Infatti nel processo di ossigenazione - deossigenazione una piccola quota (1-2%) di emoglobina (Fe^{++}) viene trasformata in metemoglobina (Fe^{+++}) in seguito al trasferimento di un elettrone dal ferro all'ossigeno con formazione di superossido (O_2^-). L'anione superossido, per azione della superossidodismutasi (SOD), dà poi origine al perossido d'idrogeno che viene eliminato attraverso due vie alternative: a) la degradazione in ossigeno ed acqua ad opera della catalasi o della GSHPx; b) il ciclo di Haber-Weiss nel quale viene trasformato in ione ossidrilico e radicale ossidrilico (reazione di Fenton) mentre lo ione superossido è trasformato in ossigeno. Il radicale ossidrilico è altamente tossico e può attaccare i lipidi di membrana innescando la produzione di altri radicali liberi ed idroperossidi in un processo di propagazione delle reazioni ossidative.

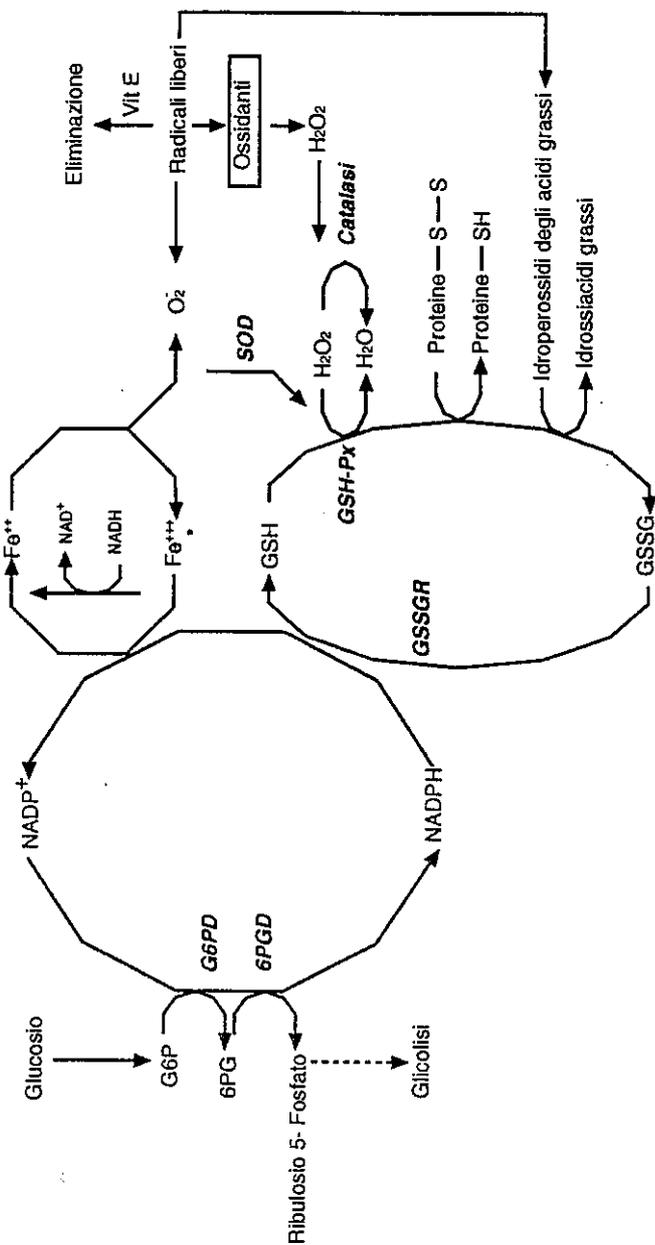


Figura 2. Sistema ossidoriduttivo dei globuli rossi

G6PD - glucosio-6-fosfato deidrogenasi; **6PGD** - 6-fosfogluconato deidrogenasi; **GSSGR** - glutatone riduttasi;
GSH-Px - glutatone perossidasi; **SOD** - superossidodismutasi

L'alta tensione di ossigeno e la concentrazione dell'emoglobina favoriscono dunque, nell'eritrocita, la formazione delle specie attive dell'ossigeno ed aumentano il rischio di danno ossidativo che può manifestarsi a livello sia strutturale che funzionale.

Ampie evidenze sperimentali indicano che la denaturazione ossidativa è la componente più importante nel processo di invecchiamento e di lisi cellulare (7-9).

Le membrane senescenti o sottoposte a *stress* ossidativo presentano una diminuzione di gruppi sulfidrilici ed un aumento di metionina solfossido, considerati prove dell'ossidazione primaria delle proteine di membrana. Si verifica inoltre un incremento delle sostanze reattive all'acido tiobarbiturico, prevalentemente malonildialdeide, indicative della perossidazione lipidica .

Studi più recenti hanno dimostrato che la membrana eritrocitaria, in presenza di agenti ossidanti, va incontro ad un processo di denaturazione progressiva con danni funzionali e strutturali delle principali componenti proteiche (8,9). In una prima fase si osservano alterazioni della struttura sopramolecolare della spettina, che è la componente principale dello scheletro proteico della membrana, nonché delle sue interazioni con altre proteine (10,11). Successivamente si verificano fenomeni di denaturazione spinta della spettina stessa e di altre proteine sia scheletriche che transmembranarie con accumulo di prodotti di degradazione proteolitica e di polimeri ad alto peso molecolare dovuti alla formazione di legami crociati fra proteine denaturate (10-12).

L'azione degli ossidanti sull'emoglobina si esplica a due livelli, sul ferro del gruppo eme, provocando la formazione di metemoglobina, e sui gruppi -SH della globina che possono formare disolfuri misti con il glutatione libero citoplasmatico o ponti disolfuro con altre molecole proteiche.

In condizioni normali questi fenomeni sono completamente reversibili poiché la metemoglobina viene continuamente ridotta mediante il nicotinadenindinucleotide ridotto (NADH), proveniente dalla glicolisi, e la NADH-metemoglobina reduttasi; contemporaneamente i gruppi -SH vengono rigenerati a spese del GSH formato dalla GSSGR che è NADPH dipendente (fig. 2). Quando le riserve di GSH sono insufficienti e specialmente quando l'ossidazione raggiunge gruppi sulfidrilici sommersi la struttura terziaria e quaternaria della molecola emoglobinica viene destabilizzata e si innesca un

processo di denaturazione caratterizzato dalla formazione di emicromi e di precipitati, in alcuni casi visibili al microscopio (corpi di Heinz), che si legano alle proteine di membrana, specialmente alla proteina transmembranaria banda 3 (13).

Questi fenomeni di denaturazione ossidativa si presentano, almeno in parte, anche durante l'invecchiamento degli eritrociti normali e sono la causa di alterazioni delle proprietà reologiche, immunologiche e morfologiche che precedono il sequestro splenico e la lisi cellulare (8,9,13).

I globuli rossi carenti di G6PD non sono in grado di rispondere adeguatamente allo *stress* ossidativo rigenerando i livelli normali di NADPH e GSH. Di conseguenza il processo di denaturazione ossidativa è amplificato rispetto alle cellule normali e, specialmente in presenza di ossidanti esogeni, si verifica la lisi precoce degli eritrociti in circolo, talvolta in proporzioni massicce (1-4,14).

DEFICIT DI G6PD

Basi molecolari e distribuzione geografica

La carenza di G6PD è il difetto enzimatico più comune negli esseri umani. Presenta ereditarietà legata al sesso poiché il gene codificante è costituito da un segmento di DNA di 100 Kb (13 esoni e 12 introni), situato nella regione distale del braccio lungo del cromosoma X(q28). Le mutazioni si manifestano, generalmente, con una riduzione dell'attività enzimatica nei globuli rossi, molto marcata nei maschi emizigoti e nelle femmine omozigoti, intermedia nelle femmine eterozigoti.

A livello molecolare il difetto presenta una notevole eterogeneità. I primi studi sono datati intorno al 1960 e fino ad oggi sono state descritte circa 450 varianti con diverse caratteristiche biochimiche (attività massima *in vitro*, termostabilità, mobilità

elettroforetica, pH ottimale, affinità per il substrato, costante di inibizione da NADPH) (1-4).

In seguito alla definizione della struttura primaria del gene (15) è stato anche possibile identificare le mutazioni geniche e ne sono state individuate circa 100, per la maggior parte puntiformi (1-4).

Non sono note delezioni di ampie sequenze nucleotidiche che potrebbero causare la completa inattivazione del gene, probabilmente incompatibile con la vita.

Il deficit di G6PD è stato osservato in tutti i continenti; la frequenza media dei portatori di uno o due geni anomali (emi, etero ed omozigoti) nel mondo è 7,5% ma il tasso è molto variabile in diverse aree geografiche, da 35% in alcune regioni africane a 0,1% in Giappone e nei paesi nordeuropei (16). Le frequenze medie più elevate si trovano in Africa, nei paesi mediterranei e mediorientali, 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 sia stato selezionato dall'infestazione malarica in diverse aree geografiche dove alcune varianti presentano frequenze polimorfiche. Le più comuni varianti polimorfiche sono la G6PD A⁻ in Africa, nelle Americhe e nelle Indie Occidentali; la G6PD Mediterranea in tutto il bacino del Mediterraneo. I valori di frequenza delle mutazioni in diverse popolazioni sono riportati in precedenti rassegne (1-4).

Fisiopatologia e manifestazioni cliniche

La manifestazione clinica comune del difetto di G6PD è l'anemia emolitica episodica, raramente si osserva AECNS.

La gravità dei sintomi clinici è correlata a diversi fattori; i principali sono il livello di attività enzimatica nei globuli rossi circolanti e la concentrazione dell'agente ossidante.

Il livello di attività enzimatica è determinato sia dall'assetto genico della cellula che dalle proprietà biochimiche della variante enzimatica presente.

Nei maschi emizigoti e nelle femmine omozigoti, dove è presente soltanto il gene anomalo, si verifica, come già detto in precedenza, una riduzione marcata dell'attività enzimatica che determina, durante tutta la vita, 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 malattia emolitica è molto limitato.

Le anomalie biochimiche della variante enzimatica, collegate a modificazioni di sequenza e di arrangiamento sterico della molecola proteica, possono determinare, d'altra parte, un deficit di grado variabile sia dei valori di base dell'attività, allo stato stazionario, sia della capacità regolativa dell'eritrocita in presenza di agenti ossidanti. Generalmente, la riduzione dell'attività specifica o della stabilità della variante enzimatica corrispondono a deficit dei valori di base. Altri difetti funzionali, come la riduzione dell'affinità per il G6P o l'aumento della suscettibilità all'inibizione da NADPH, sono invece strettamente collegati alla regolazione dell'attività enzimatica e contribuiscono nel determinare la gravità dell'emolisi.

In relazione alla gravità delle manifestazioni cliniche le varianti della G6PD sono state classificate in 4 gruppi: I) AECNS, II) deficit grave, III) deficit intermedio, IV) deficit lieve o assente (1).

Nelle classi II, III, IV sono incluse, nell'ordine, varianti con livelli crescenti di attività enzimatica misurabile nell'emolizzato a cui corrispondono livelli decrescenti di rischio clinico; per le varianti della IV classe il rischio è nullo. Nella I classe si trovano invece varianti rare, associate allo stato clinico più grave, per le quali non esiste una correlazione significativa tra l'attività enzimatica misurabile *in vitro* e le manifestazioni cliniche. In alcuni casi di AECNS, infatti, l'attività residua della G6PD può essere anche intorno al 20% del normale mentre nella classe II si trovano generalmente valori di attività enzimatica inferiori al 10 %. (1). Probabilmente le varianti della I classe corrispondono a particolari mutazioni geniche che comportano gravi alterazioni funzionali a livello della stabilità dell'enzima *in vivo* o della sua suscettibilità all'inibizione da NADPH.

Gli studi sulle correlazioni fra le caratteristiche funzionali delle varianti enzimatiche e la gravità della malattia emolitica, non hanno dato comunque spiegazioni conclusive poiché intervengono altri fattori sia endogeni che esogeni. 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 *stress*. Di conseguenza è evidente che se a livello interindividuale la variabilità della malattia è dovuta, almeno in parte, all'eterogeneità molecolare delle varianti enzimatiche, a livello intraindividuale esiste un effetto determinante di fattori metabolici o ambientali.

La maggior parte dei soggetti con deficit di G6PD della II e III classe, in condizioni normali, non presenta sintomi clinici. I globuli rossi hanno una morfologia normale ed una sopravvivenza media normale o lievemente diminuita (90-100 giorni). Pertanto al difetto enzimatico corrisponde un lieve stato emolitico, nella maggior parte dei casi perfettamente compensato.

Questo stato di latenza della malattia è dovuto alla forte capacità regolativa della cellula nei confronti del ciclo dei pentosi ed al fatto che nessuna variante enzimatica conosciuta è completamente inattiva; in fase stazionaria anche livelli di attività molto bassi possono garantire la sopravvivenza cellulare.

In presenza di uno *stress* ossidativo possono invece verificarsi crisi emolitiche di gravità variabile, da una lieve o modesta anemia, a carattere transitorio, alle forme più gravi (sono riportati casi con valori di Hb minori di 4,0 g/L), con progressione rapida, accompagnate da astenia, ittero marcato, dolori addominali ed emissione di urine scure che segnalano emoglobinuria dovuta ad un'elevata quota di emolisi intravasale. La complicazione clinica più grave nell'adulto è l'insufficienza renale acuta che probabilmente si instaura solo in presenza di un danno renale subclinico preesistente. In alcuni casi è necessario ricorrere alla terapia trasfusionale ma spesso la fase acuta tende a risolversi spontaneamente. All'inizio della crisi emolitica, infatti, vengono distrutti i globuli rossi più vecchi con attività enzimatica molto bassa, mentre in seguito i globuli rossi giovani, che entrano via via in circolo, possono sopravvivere, specialmente dopo aver eliminato l'agente ossidante. Il rischio di morte si presenta raramente se il deficit di G6PD non è combinato con altre patologie che possono aggravare i sintomi clinici.

A livello ematologico si osserva anemia normocitica normocromica ma lo striscio di sangue mette in evidenza anisocitosi, policromasia e cellule con anomalie peculiari come la distribuzione non omogenea dell'emoglobina e l'adesione di lembi opposti della membrana, probabilmente per la formazione di legami crociati. Le colorazioni sopravitali rivelano la presenza di numerosi corpi di Heinz, adesi alla membrana, che sono il prodotto finale di denaturazione dell'emoglobina. Essi appaiono precocemente in presenza di uno *stress* ossidativo ma tendono a scomparire entro 24 ore dall'inizio della crisi emolitica poiché vengono asportati dalla milza, insieme a frammenti di membrana. Generalmente sono presenti metemoglobinemia, emoglobina libera nel plasma ed aumento dei granulociti.

Nei soggetti con AECNS che rappresentano, come già detto, i casi più gravi di deficit di G6PD, alla malattia cronica si aggiunge un rischio particolarmente elevato di emolisi acuta provocata da agenti esogeni. Gli individui affetti sono invariabilmente maschi e l'esordio della malattia cronica si verifica alla nascita. La gravità dell'anemia è molto variabile ed in alcuni casi i pazienti possono essere trasfusione-dipendenti.

Tra le manifestazioni cliniche del deficit di G6PD, oltre l'emolisi acuta episodica e l'AECNS, viene comunemente annoverata l'iperbilirubinemia neonatale. Questa condizione può manifestarsi fra il 2° ed il 3° giorno di vita ed è caratterizzata da uno stato itterico di grado variabile, nella maggior parte dei casi con anemia lieve o assente. Considerato il rischio di ittero nucleare, è stata segnalata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come grave complicazione clinica del deficit di G6PD (16). L'insorgenza e la gravità dell'ittero neonatale possono dipendere da diversi fattori, come le caratteristiche della variante molecolare di G6PD, l'alimentazione della madre e del neonato, il livello plasmatico di vitamina E nel neonato. È probabile che le cause dirette dell'aumento della bilirubinemia siano una lieve diminuzione della sopravvivenza eritrocitaria dovuta al deficit di G6PD ed un insufficiente catabolismo della bilirubina a livello epatico, che è caratteristico dell'età neonatale. Non sono stati raccolti dati conclusivi sulla frequenza dei casi di ittero per diverse varianti molecolari della G6PD e, d'altra parte, la scarsa rilevanza dell'anemia, in questa condizione clinica, fa supporre che l'immatunità epatica sia il fattore più importante.

Cause di stress ossidativo e sviluppo delle crisi emolitiche

Le cause più frequenti di crisi emolitiche sono l'ingestione di fave, le infezioni acute e la somministrazione di alcuni farmaci ed altre sostanze chimiche con azione ossidante. E' probabile che anche la chetoacidosi diabetica possa scatenare episodi acuti (1-4).

Fave. - Il favismo è una malattia già conosciuta in tempi molto antichi, tanto è vero che in un aforisma di Ippocrate si raccomandava di evitare le fave e già un secolo prima, presso la scuola di Pitagora, veniva addirittura sconsigliato di attraversare i campi di fave. Tuttavia i primi riferimenti al favismo come entità clinica definita, probabilmente a carattere familiare, risalgono al 19° secolo.

La possibilità che si scateni una crisi emolitica dopo il contatto con le piante di fave o l'inalazione del polline è molto controversa ma l'ingestione delle fave è certamente una causa di emolisi acuta, tradizionalmente denominata favismo ittero-emoglobinurico.

Il deficit di G6PD è una causa necessaria ma non sufficiente delle crisi faboliche poiché non tutti gli individui carenti vanno incontro a crisi emolitiche, probabilmente solo il 25-30% dei casi. D'altra parte uno stesso individuo può dimostrare una sensibilità alle fave molto variabile in epoche diverse della sua vita. Come già detto nel paragrafo precedente, la variabilità e l'erraticità sono dovute sia alle caratteristiche funzionali delle varianti enzimatiche che all'intervento di fattori genetici o metabolici che possono svolgere un'azione protettiva. La maggior parte degli episodi di favismo sono stati segnalati in individui con deficit enzimatico grave associato alla presenza di varianti della II classe, soprattutto la Mediterranea, ed in alcuni soggetti con la variante A⁻ (1-4).

Le crisi faboliche possono verificarsi a tutte le età ma più spesso nei bambini.

Poche ore dopo l'ingestione di fave si osserva irritabilità o sonnolenza. Entro 24-48 ore si sviluppa la febbre, spesso con nausea, dolori addominali e raramente vomito. Il primo sintomo specifico tuttavia è l'emissione di urine molto scure che si verifica generalmente entro le prime 24 ore. Allo stesso tempo compare l'ittero. Altri sintomi costanti sono il pallore e la tachicardia. Le alterazioni del quadro ematologico sono

essenzialmente quelle descritte nel paragrafo precedente, caratteristiche delle crisi emolitiche da stress ossidativo di varia natura.

Il decorso clinico della crisi dipende dalla sua gravità, soprattutto dalla proporzione di globuli rossi distrutti. In presenza di anemia grave e di ipotensione è necessario ricorrere alla trasfusione di sangue. Le crisi più lievi di regola si risolvono spontaneamente.

Il meccanismo di emolisi non è completamente conosciuto anche se sono stati individuati diversi componenti delle fave con potenziale azione tossica, la vicina, la convicina, l'ascorbato e la L-DOPA. Le sostanze più dannose sono la vicina e la convicina, β -glucosidi della pirimidina, che nell'intestino, mediante la β -glucosidasi, vengono trasformati nei rispettivi agliconi, la divicina e l'isouramile. Questi composti vanno incontro ad autossidazione e formano radicali liberi che a loro volta provocano la produzione di specie attive dell'ossigeno e l'ossidazione del GSH.

Sebbene non siano noti tutti i fattori che determinano l'insorgere di una crisi fabica è interessante segnalarne alcuni di ovvia importanza. In primo luogo la quantità di fave ingerite in rapporto alla massa corporea che probabilmente spiega l'elevata frequenza di favismo nei bambini. Un altro fattore è il trattamento delle fave; quelle fresche sono più dannose di quelle cotte, surgelate o in scatola. Infine potrebbe essere importante il livello di maturazione poiché le fave poco mature contengono livelli più elevati di glucosidi. Come già detto è poco probabile che le crisi fabiche siano scatenate soltanto dall'inalazione del polline. Inoltre sembra di poter escludere un effetto emolitico di altri legumi. Sono stati descritti in Italia casi di intolleranza ai piselli ma non è stato accertato che si trattasse di crisi emolitiche (1).

Infezioni.- Le infezioni, almeno quelle batteriche, potrebbero provocare emolisi a causa del rilascio di perossidi durante il processo di fagocitosi da parte dei granulociti. Quest'ipotesi è molto convincente ma non può essere applicata al caso dell'epatite virale in cui è documentato che possono svilupparsi crisi emolitiche (1-4,16).

Farmaci.- L'emolisi da farmaci è la complicazione clinica del difetto di G6PD osservata per prima e fino ad oggi meglio conosciuta (1-4,16-19). Nel 1956 Paul Carson e colleghi hanno dimostrato che in alcuni soggetti sensibili alla primachina, un

farmaco antimalarico di largo impiego, era presente il difetto ereditario di G6PD (20). All'epoca era il primo esempio di deficit enzimatico individuato come causa di anemia emolitica. In seguito molti altri farmaci, oltre alla primachina, sono stati messi in relazione allo sviluppo di crisi emolitiche.

Le crisi hanno inizio generalmente dopo 1-2 giorni, o anche più, dalla prima somministrazione del farmaco. Rispetto alle crisi falciformi presentano uno sviluppo più lento, ma la sintomatologia ed il decorso clinico sono molto simili. La gravità delle manifestazioni cliniche, anche in questo caso, è molto variabile e può dipendere dal dosaggio del farmaco, dalla variante molecolare del difetto enzimatico, da caratteristiche genetiche o metaboliche individuali e dalla coesistenza di altre patologie. In presenza di varianti enzimatiche della II classe, come la G6PD Mediterranea, si hanno manifestazioni cliniche gravi. In questi casi infatti il deficit enzimatico è molto marcato anche negli eritrociti circolanti più giovani e la crisi si risolve lentamente, dopo la sospensione del farmaco; in alcuni casi è necessario ricorrere alla terapia trasfusionale.

Alle varianti della III classe, come la G6PD A⁻, caratterizzate da deficit parziale di attività enzimatica, corrisponde un rischio clinico minore; il deficit enzimatico negli eritrociti giovani è lieve e le crisi emolitiche nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente ed in tempi più brevi. Le varianti della I classe, associate ad AECNS, determinano le condizioni di rischio più elevato, indipendentemente dai valori di attività enzimatica misurabili *in vitro*.

Per quanto riguarda i fattori costituzionali che influiscono sulla sensibilità individuale ai farmaci è probabile che i più importanti siano l'efficienza dei sistemi di escrezione dei farmaci e dei loro metaboliti e l'attività del midollo osseo nel ricostituire la popolazione eritrocitaria.

D'altra parte le patologie concomitanti di maggior rilievo potrebbero essere i processi infettivi e l'insufficienza renale che amplificano, rispettivamente, l'emolisi ed i tempi di escrezione.

L'elenco dei farmaci segnalati come emolitici o a rischio è in continua evoluzione non solo per l'inserimento di sostanze farmacologicamente attive di nuova produzione ma

anche grazie alla revisione critica dei dati clinici e di laboratorio riportati dagli autori (17).

Alcune sostanze, a cui era stato attribuito un effetto emolitico, dopo uno studio più attento sono state considerate probabilmente innocue (17). In alcuni casi, infatti, non erano disponibili dati clinici che dimostrassero inequivocabilmente la presenza di crisi emolitiche; talvolta si faceva riferimento a segnalazioni uniche o a carattere aneddótico non documentate con pubblicazioni scientifiche. Infine per alcuni farmaci impiegati nel trattamento di malattie infettive rimane il dubbio sulla reale entità della loro azione emolitica poiché bisogna considerare l'effetto concomitante del processo infettivo in atto.

In realtà è molto difficile accertare i rapporti di causa-effetto fra la somministrazione di un farmaco e l'emolisi (3,16). I dati più validi si possono ottenere mediante ricerche cliniche sulla sopravvivenza eritrocitaria (eritrociti marcati con ^{51}Cr). Tuttavia anche i risultati di questi studi possono essere di dubbia interpretazione per due ordini di motivi. Una riduzione modesta della vita media eritrocitaria, sebbene apprezzabile con ^{51}Cr , può non avere rilevanza clinica. D'altra parte l'effetto tossico emolitico dei farmaci è strettamente legato all'efficienza individuale dei sistemi di escrezione ed al tipo della variante molecolare di G6PD; pertanto gli studi dovrebbero riguardare classi di soggetti ben caratterizzati per questi aspetti. Inoltre bisogna considerare i problemi etici legati a questo tipo di sperimentazioni. Infatti esiste una quota di rischio sia negli studi su individui carenti che si sottopongono volontariamente al trattamento con un farmaco, sia nell'osservazione di eritrociti carenti di G6PD, marcati con ^{51}Cr , e trasfusi in individui normali trattati con il farmaco.

Sono stati anche proposti due test *in vitro* basati sulla stabilità del glutatione in eritrociti carenti e sull'attività del ciclo dei pentoso-fosfati in eritrociti normali dopo trattamento con un farmaco (16). Questi test, sebbene non tengano conto di tutte le variabili individuali, sembrano molto promettenti, oltre che eticamente accettabili, e dovrebbero essere perfezionati per il controllo dei farmaci a rischio prima dell'immissione in commercio.

Sulla base di un'accurata analisi dei dati clinici e di laboratorio fino ad oggi disponibili sono state proposte nella letteratura scientifica liste di farmaci classificati secondo diverse categorie di rischio (1-4,16-19).

Alcune sostanze altamente tossiche presentano inconfutabilmente attività emolitica e sono vietate a tutti i soggetti carenti di G6PD, indipendentemente dalla variante molecolare presente.

Altre, con tossicità moderata, vengono considerate a rischio elevato soltanto per i portatori delle varianti enzimatiche con attività molto bassa come la G6PD Mediterranea ed altre varianti comuni in Medio Oriente ed in Asia.

Infine, molte sostanze alle quali viene attribuito un rischio basso o dubbio sono vietate per precauzione soltanto ai pazienti con AECNS; per gli altri soggetti con deficit di G6PD ne è consentito l'uso in caso di effettiva necessità, se possibile a dosaggio ridotto, e sempre sotto la sorveglianza del medico curante.

Nella tabella 1 sono elencate le sostanze appartenenti ai primi due gruppi, nella tabella 2 quelle con attività emolitica lieve o dubbia. Alcune sostanze a rischio moderato per le quali diversi autori danno valutazioni discordanti sono inserite in ambedue le tabelle con i riferimenti bibliografici specifici. Tutte le sostanze elencate nelle tabelle vengono identificate con il numero di registrazione del Chemical Abstract Service (N. CAS) e con le denominazioni riconosciute dall'OMS (International Nonproprietary Names-INN) (21) e dalla Commissione delle Comunità Europee (European Inventory of Existing Chemical Substances-EINECS) (22).

CONCLUSIONI

Il deficit di G6PD è una malattia emolitica nella maggior parte dei casi di natura benigna. La malattia emolitica acuta, a carattere episodico, scatenata da uno *stress* ossidativo, è sempre più grave nei soggetti portatori di varianti molecolari con attività enzimatica fortemente ridotta, come la G6PD Mediterranea. In questi pazienti le crisi

emolitiche da farmaci stentano a risolversi spontaneamente se non viene eseguita immediatamente la diagnosi e se non viene sospeso il farmaco con azione tossica. Analogamente gli episodi di favismo possono essere molto gravi, specialmente nei bambini. L'ittero neonatale può essere facilmente risolto con la fototerapia ma è importante che il neonato venga seguito in una struttura ospedaliera adeguata. Nei rari casi di AECNS le complicazioni più frequenti sono i calcoli biliari e l'aggravamento in seguito alla somministrazione di farmaci. Generalmente le complicazioni cliniche del deficit di G6PD possono essere prevenute con la diagnosi precoce e con una adeguata informazione dei pazienti e dei medici curanti.

I programmi di prevenzione pertanto dovrebbero comprendere: i) l'individuazione dei maschi emizigoti e delle femmine omozigoti per la prevenzione delle crisi emolitiche acute; ii) 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; iii) l'identificazione, ove possibile, della variante molecolare nei soggetti con deficit enzimatico accertato; iv) l'eliminazione delle fave dalla dieta di tutti i carenti di G6PD ed eventualmente la vendita delle fave in contenitori chiusi; v) il divieto di trasfondere in pazienti con deficit di G6PD, nel corso di una crisi emolitica, unità di sangue o di emazie concentrate con la stessa carenza enzimatica; vi) la raccomandazione a tutti i soggetti carenti di G6PD di non assumere farmaci senza prescrizione del medico; vii) l'obbligo per le ditte produttrici di segnalare il potenziale effetto emolitico dei farmaci nell'etichetta e nel foglio illustrativo; viii) la formazione e l'aggiornamento degli operatori sanitari.

In riferimento alla diagnosi effettuata a scopo preventivo bisogna considerare che la natura benigna della malattia non giustifica l'attuazione di programmi di *screening* estesi a tutta la popolazione, fatta eccezione per le aree geografiche con tasso di prevalenza superiore al 3% (16).

Sarebbe invece opportuno sottoporre ai test per la G6PD i) tutti i soggetti appartenenti a famiglie in cui il difetto genetico è stato già accertato, ii) i pazienti ricoverati in ospedale, specialmente in previsione di gravi interventi chirurgici o di terapie con farmaci potenzialmente emolitici, iii) le coppie che richiedono la procreazione assistita,

iv) i pazienti da sottoporre a trapianto di midollo osseo ed i loro donatori, v) le donne in gravidanza ed i figli delle madri portatrici, vi) altri soggetti esposti a particolari rischi, per esempio nell'ambiente di lavoro.

Per quanto riguarda l'effetto tossico dei farmaci si presenta una situazione piuttosto complessa e le indicazioni date nella letteratura scientifica non sono pienamente concordanti.

Fatto salvo un gruppo di sostanze altamente tossiche, vietate in ogni caso a tutti i carenti di G6PD, per le altre sostanze con tossicità modesta esistono posizioni diversificate.

L'OMS e L. Luzzatto (2,16), assumendo una posizione restrittiva, includono in un'unica lista i farmaci da evitare con tossicità elevata ed intermedia (tab.1). Altri autori (3,18) invece distinguono un gruppo di farmaci ad alto rischio vietati a tutti i carenti di G6PD ed un secondo gruppo, a rischio basso o dubbio, decisamente sconsigliati soltanto nei casi di AECNS (tab.2).

Gli elenchi di farmaci ed altre sostanze chimiche con attività emolitica, proposti in questo rapporto (tab. 1 e 2), potrebbero rappresentare un riferimento utile sia per i medici che per le ditte farmaceutiche; i numeri CAS ed i nomi INN ed EINECS utilizzati negli elenchi consentono l'identificazione univoca di tutte le sostanze.

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

| N. CAS | Nome | | Sistematico | Note | Rif. | Nome Chimico | Formula Molecolare |
|------------|---------------|---|--|------|--------------|---|---|
| | Italiano | Inglese | | | | | |
| 103-84-4 | EINECS | ACETANILIDE | ACETANILIDE (acetanilid) | | 3, 18 | N-fenilacetamide | C ₈ H ₉ N O |
| 50-78-2 | EINECS | ACIDO O-ACETIL-SALICILICO (acido acetilsalicilico) | O-ACETYL SALICYLIC ACID (acetylsalicylic acid) | a | 2, 16 | acido 2-acetossibenzoico | C ₉ H ₈ O ₄ |
| 389-08-2 | INN-EINECS | ACIDO NALIDIXICO | NALIDIXIC ACID | b | 2, 3, 16, 18 | Acido 1-etil-1,4-didro-7-metil-4- osso-1,8-naftiridin-3-carbossilico | C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ |
| 7784-42-1 | EINECS | ARSINA | ARSINE | c | 16 | Acido arsenidrico | As-H ₃ |
| 92-31-9 | INN EINECS | CLORURO DI TOLONIO (blu di toluidina) | TOLONIUM CHLORIDE TOLONIUM CHLORIDE (toluidine blue) | | 3, 16, 18 | 3-Amino-7-dimetilamino-2-metil- fenazotioio cloruro | C ₁₅ H ₁₆ Cl N ₃ S |
| 85721-33-1 | INN | CIPROFLOXACINA | CIPROFLOXACIN | b | 2 | Acido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4- diidro-4-osso-7-(1-piperazini)-3- chinolinocarbossilico | C ₁₇ H ₁₈ F N ₃ O ₃ |
| 56-75-7 | INN -EINECS | CLORAMFENICOLO | CHLORAMPHENICOL | | 2, 16 | [R-(R', R'')-2,2-dicloro-N-[2-idrossi- 1-(idrossimetil)-2-(4-nitrofenil)etil] acetamide | C ₁₁ H ₁₂ C ₁₂ N ₂ O ₅ |
| 54-05-7 | INN EINECS | CLOROCHINA CLOROQUINA | CHLOROQUINE CHLOROQUINE | d | 2, 16 | 7-Cloro-4-(4-dietilamino-1- metilbutilamino) chinolina | C ₁₈ H ₂₆ Cl N ₃ |
| 80-08-0 | INN -EINECS | DAPSONE (diafenilsulfone) | DAPSONE (diaphenylsulfone) | c | 2, 16, 18 | 4,4'-sulfonilbis-benzenammina | C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S |
| 59-52-9 | INN -EINECS | DIMERCAPROLO | DIMERCAPROL | | 2, 16, | 2,3-Dimercapto-1-propanolo | C ₃ H ₆ O S ₂ |
| 23214-92-8 | INN EINECS | DOXORUBICINA DOSSORUBICINA | DOXORUBICIN DOXORUBICIN | | 18 | (8S-cis)-10-[(3-amino-2,3,6- tridesossi-alfa-L-1-iso- esopiranosil)ossi]-7,8,9,10-tetraidro 6,8,11-triidrossi-8-(idrossiacetil)-1- metossi-5,12-naftacene-dione | C ₂₇ H ₂₉ N O ₁₁ |
| 62-44-2 | INN -EINECS | FENACETINA (acetofenetidina) | PHENACETIN (acetophenetidin) | e | 2, 16 | N-(etossifenil)acetamide | C ₁₀ H ₁₃ N O ₂ |
| 94-78-0 | INN - EINECS | FENAZOPRIDINA | PHENAZOPYRIDINE | | 3, 18 | 3-(fenilazo)-2,6-pirindiamina | C ₁₁ H ₁₁ N ₅ |

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

| | | | | | | | |
|------------|---------------|---|---|---|--------------|--|---|
| 114-83-0 | EINECS | 2-FENILACETOIDRAZIDE (acetilfenilidrazina) | 2-PHENYLACETOHYDRAZIDE (acetylphenylhydrazine) | c | 16 | 1-Acetil-2-fenilidrazina | C ₈ H ₁₀ N ₂ O |
| 100-63-0 | EINECS | FENILIDRAZINA | PHENYLHYDRAZINE | c | 3, 16, 18 | idrazinobenzene | C ₆ H ₈ N ₂ |
| 67-45-8 | INN - EINECS | FURAZOLIDONE | FURAZOLIDONE | | 2, 3, 16, 18 | 3-[[[5-nitro-2-furanil]metilene]-amino]-2-ossazolidinone | C ₈ H ₇ N ₃ O ₅ |
| 10238-21-8 | INN - EINECS | GLIBENCLAMIDE | GLIBENCLAMIDE | b | 2 | 5-cloro-N-[2-[4-[[[(cicloesilamino) carbonil]amino]solforil]fenil]etil]-2-metossibenzamide | C ₂₃ H ₂₈ Cl N ₃ O ₅ S |
| 554-18-7 | INN - EINECS | GLUCOSOLFONE | GLUCOSOLFONE (glucosulfone sodium) | | 2, 16 | p,p'-Solfanildianilina-N,N'-diglucoside bisolfonato bisodico | C ₂₄ H ₃₄ N ₂ Na ₂ O ₁₈ S ₃ |
| 1612-30-2 | INN EINECS | MENADIOLIO SODIO SOLFATO SOLFATO SODICO DI MENADIOLIO (vitamina K ₃ sodio solfato) | MENADIOL SODIUM SULFATE MENADIOL SODIUM SULFATE (vitamin K ₃ sodium sulfate) | f | 2, 16 | 2-Metil-1,4-naftalendiolo bis (solfato acido), sale bisodico | C ₁₁ H ₈ Na ₂ O ₈ S ₂ |
| 58-27-5 | INN - EINECS | MENADIONE (menafone, vitamina K ₃) | MENADIONE (menaphthone) | f | 2, 16 | 2-Metil-1,4-naftochinone | C ₁₁ H ₈ O ₂ |
| 130-37-0 | INN EINECS | MENADIONE SODIO BISOLFITO BISOLFITO SODICO DI MENADIONE (vitamina K ₃ sodio bisolfito) | MENADIONE SODIUM BISULFITE MENADIONE SODIUM BISULFITE (vitamin K ₃ sodium bisulfite) | f | 2, 16 | 1,2,3,4-Tetraidro-2-metil-1,4-diosso-2-naftalensulfonato sodico | C ₁₁ H ₈ O ₂ NaHSO ₃ |
| 83-89-6 | INN - EINECS | MEPACRINA | MEPACRINE (Quinacrine) | | 16 | N ⁴ - (6-cloro-2-metossi-9-acridinil)-n',n'-dietil-1,4-pentandiamina | C ₂₃ H ₃₀ Cl N ₃ O |
| 89-57-6 | INN EINECS | MESALAZINA ACIDO 5-AMMINO SALICILICO (acido paraminosalicilico) | MESALAZINE 5-AMINOSALICYLIC ACID (paraminosalicylic acid) | | 2, 16 | Acido 5-amino-2-idrossi-benzoico | C ₇ H ₇ N O ₃ |
| 61-73-4 | INN EINECS | METILTIONINIO CLORURO CLORURO DI METILTIONINIO (blu di metilene) | METHYLTONINIUM CHLORIDE METHYLTONINIUM CHLORIDE (methylene blue) | | 2, 3, 16, 18 | 3,7-Bis(dimetilamino) - fenazationio cloruro | C ₁₆ H ₁₈ Cl N ₃ S |
| 91-20-3 | EINECS | NAFTALENE, PURO (naftalina) | NAPHTALENE, PURE (naphthalin) | | 2, 3, 16, 18 | Naftalene | C ₁₀ H ₈ |
| 135-19-3 | EINECS | 2-NAFTOLO (beta-naftolo) | 2-NAPHTHOL (beta-naphthol) | | 2, 16 | Beta-naftolo | C ₁₀ H ₈ O |
| 61-57-4 | INN EINECS | NIRIDAZOLO | NIRIDAZOLE | | 2, 3, 16, 18 | 1-(5-Nitro-2-fiazoli)-2-ossotetraidroimidazolo | C ₆ H ₆ N ₄ O ₃ S |

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

| | EINECS | NITRITO DI ISOBUTILE (isobutilnitrito) | ISOBUTYL NITRITE | | 3 | Nitrito di isobutile | C ₄ H ₉ N O ₂ |
|------------|---------------|---|---|---|--------------|---|--|
| 542-56-3 | INN- EINECS | NITROFURAL (nitrofurazone) | NITROFURAL (nitrofurazone) | | 2, 16 | 5-Nitro-2-furaldeide semicarbazone | C ₆ H ₅ N ₄ O ₄ |
| 67-20-9 | INN- EINECS | NITROFURANTOINA | NITROFURANTOIN | | 2, 3, 16, 18 | N-(5-nitro-2-furfurilidene)-1-aminoidantoina | C ₈ H ₆ N ₄ O ₅ |
| 9002-12-4 | EINECS | OSSIDASI, URATO (urato ossidasi) | OXIDASE, URATE (urate oxidase) | | 3 | | |
| 635-05-2 | INN EINEC | PAMACHINA PAMAQUINA | PAMAQUINE PAMAQUINE | | 2, 16, 18 | N',N'-dietil-N ⁶ -(6-metossi-8-chinolil)-1,4-pentandiamina | C ₄₂ H ₄₅ N ₃ O ₇ |
| 86-78-2 | INN | PENTACHINA | PENTAQUINE | | 18 | 8-(5-isopropilaminoamiliamino)-6-metossichinolina | C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O |
| 90-34-6 | INN EINECS | PRIMACHINA PRIMAQUINA | PRIMAQUINE PRIMAQUINE | 9 | 2, 3, 16, 18 | 8-(4-Amino-1-metilbutilamino)-6-metossichinolina | C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O |
| 57-66-9 | INN EINECS | PROBENECID PROBENECIDE | PROBENECID PROBENECID | | 2, 16 | Acido p-dipropilsulfamoil benzoico | C ₁₃ H ₁₉ NO ₄ S |
| 57-68-1 | INN EINECS | SOLFADIMIDINA SOLFADIMIDINA | SOLFADIMIDINE SOLFADIMIDINE | | 2, 16 | N ⁴ -(4,6-Dimetil-2-pirimidinil) solfanilamide | C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S |
| 23940-36-5 | EINECS | 2-(2-OSSIDO-3,5-DISOLFONATO- FENOSSI)- 1,3,2,- BENZODIOSSASTIBOL-4,6,- DISOLFONATO DI PENTASODIO (stibofen) | 2-(2-OXIDO-3,5-DISULPHONATO- PHENOXY)- 1,3,2,- BENZODIOXASTIBOLE -4-6- DISULPHONATE (stibophen) | | 2, 16 | 2-(2-ossido-3,5- disolfonatofenossi)- 1,3,2,- benzodiossastibol-4,6,-disolfonato di pentasodio | C ₁₂ H ₄ Na ₅ O ₁₆ S ₄ Sb |
| 144-80-9 | INN- EINECS | SULFACETAMIDE | SULFACETAMIDE | | 2, 3, 16, 18 | N-Solfanilacetamide | C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃ S |
| 127-69-5 | INN- EINECS | SULFAFUZZOLO (sulfafurazone, sulfisoxazolo) | SULFAFUZZOLE (sulfafurazone, sulfisoxazole) | | 2, 16 | N ¹ -(3,4-dimetil-5-issosazolil) sulfanilamide | C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S |
| 723-46-6 | INN EINECS | SULFAMETOXAZOLO SULFAMETOSSAZOLO | SULFAMETHOXAZOLE SULFAMETHOXAZOLE | h | 2, 3, 16, 18 | N ¹ -(5-Metil-3-issosazolil) sulfanilamide | C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S |
| 63-74-1 | INN EINECS | SULFANILAMMIDE SULFANILAMMIDE | SULFANILAMIDE SULPHANILAMIDE | | 2, 3, 16, 18 | p-Aminobenzen-sulfonamide | C ₆ H ₈ N ₂ O ₂ S |
| 63-74-2 | INN- EINECS | SULFAPIRIDINA | SULFAPYRIDINE | | 2, 3, 16, 18 | N ¹ -2-Piridilsulfanilamide | C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S |
| 599-79-1 | INN EINECS | SULFASALAZINA SALAZOSULFAPIRIDINA (salazopirina) | SULFASALAZINE SALAZOSULFAPYRIDINE (salazopyrin) | | 2, 16 | Acido 5-(p-(2-piridilsolfamoil) fenilazo-salicilico | C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₆ S |

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

| 144-75-2 | /INN | (sulfosone) | ALDESOLFONE SODIUM (sulfosone) | 2,16 | Sulfonilbis(p-fenilenimino) dimetansolfinatobisodico | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ Na ₂ O ₆ S ₃ |
|---|--------|--|--|------|---|--|
| 473-30-3 | /INN | THIAZOSOLFONE (thiazosulfone) | THIAZOSOLFONE (thiazosulfone) | 3,18 | 5-(4-Aminofenil) sulfonil-2- tiazolammina | C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂ |
| 118-96-7 | EINECS | 2,4,6-TRINITROTOLUENE (trinitrotoluene) | 2,4,6-TRINITROTOLUENE (trinitrotoluene) | 3,18 | 1-Metil-2,4,6 trinitrobenzene | C ₇ H ₅ N ₃ O ₆ |
| Legenda | | | | | | |
| 1) N.CAS = numero di registro del Chemical Abstract Service | | | | | | |
| 2) /INN - nome sistematico italiano =denominazione comune italiana attribuita alla sostanza dall'OMS (21) | | | | | | |
| 3) /MN -nome sistematico inglese = denominazione comune internazionale attribuita alla sostanza dall'OMS (21) | | | | | | |
| 4) EINECS nome sistematico italiano, EINECS nome sistematico inglese= nomi attribuiti alla sostanza dalla Commissione delle Comunità Europee(22) | | | | | | |
| 5) carattere maiuscolo = nomi sistematici /MN e EINECS. | | | | | | |
| 6) carattere minuscolo in parentesi = denominazioni correnti non riconosciute dall'OMS né dalla Commissione delle Comunità Europee | | | | | | |
| 7) carattere neretto = sostanze che non possono essere somministrate a soggetti affetti da qualsiasi forma di deficit di G6PD | | | | | | |
| 8) carattere chiaro = sostanze che non possono essere somministrate, oltre a quelle in neretto, a soggetti carenti di G6PD di origine mediterranea, medio orientale ed asiatica. | | | | | | |
| Note | | | | | | |
| a) In alternativa può essere somministrato il paracetamolo che viene considerato generalmente innocuo (vedi tab.2), oppure il flurbiprofene(CAS 5104-49-4) | | | | | | |
| b) Riguardo all'azione emolitica di queste sostanze esistono soltanto descrizioni di casi isolati ed informazioni non pubblicate. | | | | | | |
| c) Sostanze che a dosi elevate possono provocare emolisi anche in soggetti normali. | | | | | | |
| d) In caso di necessità, per la profilassi o il trattamento della malaria, questa sostanza può essere somministrata sotto il controllo medico. | | | | | | |
| e) Probabilmente innocua a dosi moderate. | | | | | | |
| 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 K ₁ naturale (fitomenadione, vedi tab.2) presenta un rischio più basso. | | | | | | |
| g) Può essere somministrata a dosaggio ridotto sotto il controllo del medico. | | | | | | |
| h) Componente, insieme al Trimetroprim (vedi tab.2), del Cotrimoxazolo. | | | | | | |

Tabella 2.- Principi attivi di farmaci ed altre sostanze segnalati come possibile o dubbia causa di emolisi nei soggetti con deficit di G6PD.

| N.CAS | Nome | Sistematico | Rif. | Nome Chimico | Formula Molecolare |
|------------|---|--|-------|--|---|
| | Italiano | Inglese | | | |
| 50-78-2 | EINECS ACIDO O-ACETILSALICILICO (acido acetilsalicilico) | O-ACETYLSALICYLIC ACID (acetylsalicylic acid) | 3, 18 | vedi tabella 1 | vedi tabella 1 |
| 50-81-7 | INN-EINECS ACIDO ASCORBICO | ASCORBIC ACID | 3, 18 | L-Ascorbic acid | C ₆ H ₈ O ₆ |
| 150-13-0 | EINECS ACIDO 4-AMMINO BENZOICO (acido para-aminobenzoico) | 4-AMINOBENZOIC ACID (para-aminobenzoic acid) | 3 | Acido 4-amino benzoico | C ₇ H ₇ N O ₂ |
| 33005-95-7 | INN-EINECS ACIDO TIAPROFENICO | TIAPROFENIC ACID | 3 | Acido-5-benzoil-alfa-metil-2-tiofenacetico | C ₁₄ H ₁₂ O ₃ S |
| 58-15-1 | INN-EINECS AMINOFENAZONE (aminopirina) | AMINOPHENAZONE (aminopyrine) | 3 | 4-(dimetilamino)-1,2-didro-1,5-dimetil-2-fenil-3H-pirazol-3-one | C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O |
| 91-75-8 | INN-EINECS ANTAZOLINA (antistina) | ANTAZOLINE (antistine) | 3, 18 | 2-(N-benzilamminometil)-2-imidazolina | C ₁₇ H ₁₉ N ₃ |
| 56-54-2 | EINECS CHINIDINA | QUINIDINE | 3, 18 | (9 S)- 6'-metossicinconan-9-olo | C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ |
| 130-95-0 | EINECS CHININA | QUININE | 3, 18 | (8 alfa,9R)- 6-metossicinconan-9-olo | C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ |
| 56-75-7 | INN-EINECS CLORAMFENICOLO | CHLORAMPHENICOL | 3, 18 | vedi tabella 1 | vedi tabella 1 |
| 54-05-7 | INN-EINECS CLOROCINA CLOROQUINA | CHLOROQUINE CHLOROQUINE | 3, 18 | vedi tabella 1 | vedi tabella 1 |
| 64-86-8 | EINECS COLCHICINA | COLCHICINE | 3, 18 | (S)-N-(5,6,7,9-tetraidro-1,2,3,10-tetrametossi-9-ossobenzolo(e)-eptalen-7-il)acetamide | C ₂₂ H ₂₅ N O ₆ |
| 58-73-1 | INN-EINECS DIFENIDRAMINA | DIPHENHYDRAMINE (difenilidramina) | 3, 18 | 2-difenilmetossi-N,N-dimetiltetanamina | C ₁₇ H ₂₁ N O |
| 51-61-6 | INN-EINECS DOPAMINA (L-dopa) | DOPAMINE (L-dopa) | 3, 18 | 4-(2-aminoetil)pirocatecolo | C ₈ H ₁₁ N O ₂ |
| 62-44-2 | INN-EINECS FENACETINA (acetofenetidina) | PHENACETIN (acetophenetidin) | 3 | vedi tabella 1 | vedi tabella 1 |
| 60-80-0 | INN-EINECS FENAZONE (antipirina) | PHENAZONE (antipyrine) | 3, 18 | 1,2-didro-1,5-dimetil-2-fenil-3H-pirazol-3-one | C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O |

Tabella 2.- Principi attivi di farmaci ed altre sostanze segnalati come possibile o dubbia causa di emolisi nei soggetti con deficit di G6PD

| | | | | | | |
|------------|---------------|---|---|-------|--|---|
| 50-33-9 | INN-EINECS | FENILBUTAZONE | PHENYL BUTAZONE | 3, 18 | 4-butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidindione | C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ |
| 57-41-0 | INN-EINECS | FENITOINA | PHENYTOIN | 3, 18 | 5,5-difenil-2,4-imidazolidindione | C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ |
| 84-80-0 | INN-EINECS | FITOMENADIONE (vitamina K ₁) | PHYTOMENADIONE (vitamin K ₁) | 3, 18 | 2-Metil-3-fetil-1,4-naftochinone | C ₃₁ H ₄₆ O ₂ |
| 54-85-3 | INN-EINECS | ISONIAZIDE | ISONIAZID | 3, 18 | Idrazide dell'acido isonicotinico | C ₆ H ₇ N ₃ O |
| 58-27-5 | INN-EINECS | MENADIONE (menafitone, vitamina K ₃) | MENADIONE (menaphthone, vitamin K ₃) | 3 | vedi tabella 1 | vedi tabella 1 |
| 130-37-0 | INN EINECS | MENADIONE SODIO BISOLFITO BISOLFITO SODICO DI MENADIONE (vitamina K ₃ sodio bisolfito) | MENADIONE SODIUM BISULFITE MENADIONE SODIUM BISULFITE (vitamin K ₃ sodium bisulfite) | 3 | vedi tabella 1 | vedi tabella 1 |
| 70458-96-7 | INN-EINECS | NORFLOXACINA | NORFLOXACIN | 19 | Acido 1-etil-6-fluoro-1,4-didro-4- osso-7-(1-piperazini)-3- chinolincarbossilico | C ₁₆ H ₁₈ F N ₃ O ₃ |
| 103-90-2 | INN-EINECS | PARACETAMOLO (acetaminofen) | PARACETAMOL (acetaminophen) | 3, 18 | 4'-idrossiacetanilide | C ₈ H ₉ N O ₂ |
| 58-14-0 | INN-EINECS | PIRIMETAMINA | PYRIMETAMINE | 3, 18 | 5-(4-Clorofenil)-6-etil-2,4- pirimidindiamina | C ₁₂ H ₁₃ Cl N ₄ |
| 57-66-9 | INN EINECS | PROBENECID PROBENECIDE | PROBENECID PROBENECID | 3, 18 | vedi tabella 1 | vedi tabella 1 |
| 51-06-9 | INN-EINECS | PROCAINAMIDE | PROCAINAMIDE | 3, 18 | p-amino-N-(2-(diethyl-amino) etil) benzamide | C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O |
| 500-92-5 | INN EINECS | PROGUANILE PROGUANILO (cloroguanidina) | PROGUANIL PROGUANIL (chlorguanidine) | 3 | N-(4-clorofenil)-N'-(1-metil- etil)imidodicarbonimidodiamide | C ₁₁ H ₁₆ Cl N ₅ |
| 17784-12-2 | INN | SOLFACITINA | SULFACYTINE | 3, 18 | 4-Amino-N-(1-etil-1,2-didro-2-osso- 4-pirimidini)benzene solfonamide | C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₃ S |
| 57-92-1 | INN-EINECS | STREPTOMICINA | STREPTOMYCIN | 3, 18 | O-2-deossi-2-(metilamino)-alfa-L- glucopiranosil-(1-2)-O-5-deossi-3-C- formil-alfa-L-ilsufuranosil-(1-4)-N,N'- bis(aminoinimometil)-di-streptamina. | C ₂₁ H ₃₉ N ₇ O ₁₂ |

Tabella 2.- Principi attivi di farmaci ed altre sostanze segnalati come possibile o dubbia causa di emolisi nei soggetti con deficit di G6PD

| | | | | | | |
|----------|---------------|---|---|-------|---|---|
| 68-35-9 | INN-EINECS | SULFADIAZINA | SULFADIAZINE | 3, 18 | 4-amino-N-2-pirimidinilbenzene-solfonamide | C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S |
| 127-69-5 | INN-EINECS | SULFAFURAZOLO (sulfafurazone, sulfisoxazolo) | SULFAFURAZOLE (sulfafurazone, sulfisoxazole) | 3, 18 | vedi tabella 1 | vedi tabella 1 |
| 57-67-0 | INN-EINECS | SULFAGUANIDINA | SULFAGUANIDINE | 3, 18 | N'-amidinosolfanilamide | C ₇ H ₁₀ N ₄ O ₂ S |
| 127-79-7 | INN-EINECS | SULFAMERAZINA | SULFAMERAZINE | 3 | N'-(4-metil-2-pirimidil) sulfanilamide | C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S |
| 80-35-3 | INN-EINECS | SULFAMETOXIPIRIDAZINA | SULFAMETHOXYPYRIDAZINE | 3, 18 | N'-(6-metossi-3-piridazini)sulfanilamide | C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S |
| 144-75-2 | INN | (sulfoxone) | ALDESULFONE SODIUM | 18 | vedi tabella 1 | vedi tabella 1 |
| 144-11-6 | INN EINECS | TRIESIFENIDILE TRIXIFENIDILE (benzexolo) | TRIHXYPHENIDYL TRIHXYPHENIDYL (benzhexol) | 3 | Alfa-cicloesil-alfa-fenil-1-piperidin propanolo | C ₂₀ H ₃₁ N O |
| 738-70-5 | INN EINECS | TRIMETOPRIM * TRIMETOPRIMA * | TRIMETHOPRIM * TRIMETHOPRIM * | 3, 18 | 2,4-diamino-5- (3,4,5-trimetossibenzil) pirimidina | C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃ |
| 91-81-6 | INN-EINECS | TRIPLENNAMINA | TRIPLENNAMINE | 3, 18 | N,N'-dimetil-N'-(fenilmetil)-N'-2-piridinil-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 rari casi di deficit di G6PD con AECNS 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 sulfametossazolo (vedi tab. 1) del Co-trimoxazolo (2,16).

BIBLIOGRAFIA

1. LUZZATTO L. 1995. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency and the pentose phosphate pathway. In: *Blood principles and practice of hematology*. R.L. Handin, S.E. Lux & T.P. Stossel (Eds). J.B. Lippincott, Philadelphia. p.1897-1923.
2. 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.
3. BEUTLER, E. 1994. G6PD deficiency. *Blood* 74: 3613-3636
4. BEUTLER, E. 1995. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and other enzyme abnormalities. In: *Williams Hematology*. Beutler . E., Lichtman, M.A., Coller, B.S., and Kipp, T.J. (Eds). Mc Graw Hill Inc. New York . p. 564-581.
5. LUZZATTO, L. 1967. Regulation of activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase by NADP⁺ and NADPH. *Biochim. Biophys. Acta* 146: 18-25.
6. GAETANI, G.F., PARKER, J.C., KIRKMAN, H.N. 1974. Intracellular restraint: a basis for the limitation in response to oxidant stress in human erythrocytes containing low activity variants of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 71: 3584 – 3587.
7. CLARK, M.R. 1998. Senescence of red blood cells: progress and problems. *Physiol. Rev.* 68: 525-527.
8. COHEN, C.M., GASCARD, P. 1992. Regulation and post-translational modification of erythrocyte membrane and membrane-skeletal proteins. *Sem. Hematol.* 29(4): 244 –292.
9. MOHANDAS ,N., CHASIS, J.A. 1993. Introduction : Red blood cell membrane proteins in disease. *Sem. Hematol.* 30(3): 171-192.
10. CAPRARI, P., BOZZI, A., MALORNI, W., BOTTINI, A., IOSI, F., SANTINI, M.T., SALVATI, A.M., 1995. Junctional sites of erythrocyte skeletal proteins are specific targets of tert-butylhydroperoxide oxidative damage. *Chem. Biol. Interact.* 94: 243-258.
11. CAPRARI, P., TARZIA, A., MAFFI, D., PASQUINO, M.T., CAFORIO, M.P., SALVATI, A.M. 1996. Oxidative spectrin denaturation in hereditary spherocytosis and G6PD deficiency. *Second meeting of European haematology association. Working Group on Red Cell Membrane. (Paris, June 28-29) Abstract book* Institut Pasteur ,Lyon.
12. GAEZYNSKA, M., ROSIN, J., SOSZYNSKI, M., BARTOSZ, G. 1986. Proteolytic susceptibility of membrane proteins during erythrocyte aging. *Mech. Aging Dev.* 35: 109-121.
13. LUTZ, H.U., FASLER, S., STAMMLER, P., BUSSOLINO, F., ARESE, P., 1998. Naturally occurring anti-band 3 antibodies and complement in phagocytosis of oxidatively-stressed and in clearance of senescent red blood cells. *Blood Cells* 14: 175-195.
14. CAPRARI, P., BOZZI, A., FERRONI, L., GIULIANI, A., FURCINITI LA CHIUSA, B., STROM, R., SALVATI A.M. 1991. Membrane alterations in G6PD and PK deficient erythrocytes exposed to oxidizing agents. *Bioch. Med. Met. Biol.* 45: 12-27.

15. PERSICO, M.G., VIGLIETTO, G., MARTINI, G., TONIOLO, G., PAONESSA, G., MOSCATELLI, C., DONO, R., VULLIAMY, T., LUZZATO, L., D'URSO, M. 1986. Isolation of human glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) cDNA clones: primary structure of the protein and unusual 5' non-coding region. *Nucleic Acids Res.* **14**: 2511- 2522.
16. WHO WORKING GROUP. 1989. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency . *Bulletin of World Health Organization* **67** (1): 601-611.
17. BEUTLER, E. 1978. *Hemolytic anemia in disorders of red cell metabolism*. Plenum New York .
18. HUME, H. 1996. Congenital anemias in infancy and early childhood. In: *New directions in pediatric haematology*. Capon S.M., and Chambers, L.A. (Eds) American Association of Blood Banks. Bethesda, MD p. 1-37
19. LUZZATO, L. & METHA, A. 1995. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. R.Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly & D. Vale (Eds). McGraw-Hill Book Co., NEW YORK. P.3367-3399.
20. CARSON, P.E, FLANAGAN C.L, ICKES, C.E., ALVIN A.S. 1956. Enzymatic deficiency in primaquine sensitive erythrocytes. *Science* **124**: 484-492.
21. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1996 *International nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances. Cumulative List N.9*. World Health Organization, Geneva.
22. EINECS: Inventario delle sostanze chimiche esistenti. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee* 90/C, 146 A/01, 15 giugno 1990. Edizioni in lingua italiana ed in lingua inglese.

*Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità
e Responsabile scientifico: Giuseppe Benagiano*

Direttore responsabile: Vilma Alberani

*Stampato dal Servizio per le attività editoriali
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Roma, settembre 1999 (n. 3) 9° Suppl.

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*