

OPUSCOLO “TUTTI INSIEME CONTRO IL FAVISMO”

L'Associazione Nazionale per la lotta contro la malattia emolitica da deficit di G6PD -(ALCMED)- in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, l'Università di Genova e l'Ospedale San Francesco di Nuoro, ha realizzato un opuscolo dal titolo “**TUTTI INSIEME CONTRO IL FAVISMO**”.

La pubblicazione, di facile consultazione, si rivolge in modo particolare ai cittadini ai quali fornisce , con un lessico scorrevole e di facile comprensione, notizie utili su che cosa è il **FAVISMO**, sulla sua sintomatologia e terapia, ed una serie di consigli rivolti ai familiari dei portatori di questa forma di anemia.

Completano l'opuscolo un riquadro sui farmaci che devono essere evitati da persone con deficit di G6PD ed una serie di tabelle con principi attivi che provocano (o sono stati segnalati come possibili cause) - emolisi nei soggetti a rischio.

Il piccolo manuale si conclude con l'invito ai medici e ai farmacisti di affiggere, negli studi e al pubblico, le parti esterne della copertina al fine di rendere fruibili, ad un maggior numero di persone, i riferimenti delle due Associazioni promotrici dell'iniziativa.

ALCMED

**ASSOCIAZIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO LA MALATTIA EMOLITICA DA
DEFICIT DI G6PD**

Sede Nazionale: c/o Municipio XIII - Torre I° piano

Largo del Capelvenere, 21 - 00126 ROMA

Tel.06/5235 8889 venerdì:10,30-12,00 cell.: 333 7161 368

E-mail: alcmmed@libero.it - CC POSTALE: 17132002

CITTADINANZA ATTIVA

Tribunale per i Diritti del Malato

Via Flaminia,53 – 00196 ROMA

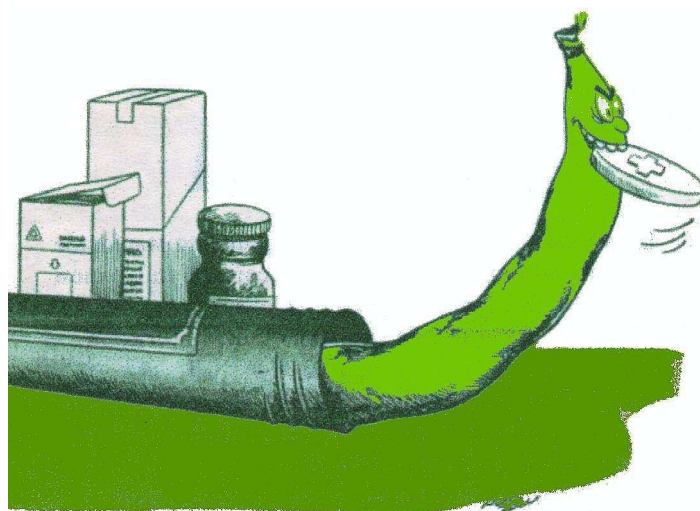
Tel. 06367181 Fax 0636718333



TUTTI INSIEME CONTRO IL

FAVISMO

**CONTROLLARE SEMPRE LA COMPOSIZIONE DEL FARMACO
PRIMA DI ASSUMERLO:
IL MEDICO ED IL FARMACISTA POTRANNO AIUTARVI.**



**Nota: Il favismo fa parte delle malattie rare per le quali è prevista l'esenzione dalla partecipazione al costo per patologia.
(Codice esenzione RDG010)**

CONSIDERAZIONI SUL FAVISMO

Il favismo è una anemia emolitica provocata dall'ingestione di fave o farmaci da parte di soggetti predisposti a causa di un deficit enzimatico ereditario.

La malattia è dovuta alla carenza nei globuli rossi di un enzima chiamato GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI o G6PD

Alcune sostanze contenute nelle fave e in alcuni farmaci distruggono rapidamente i globuli rossi, determinando i sintomi caratteristici della malattia: impallidimento progressivo accompagnato da debolezza, dalla comparsa di urine scure e a volte febbre.

Evitare la crisi emolitica di favismo è possibile e doveroso

COME?

Eliminando sia il consumo delle fave (fresche o secche, crude o cotte) sia l'assunzione dei farmaci vietati da parte dei soggetti predisposti alla malattia.

Per il resto, il deficit di G6PD non comporta alcun disturbo e consente una vita perfettamente normale.

ANNOTAZIONI IMPORTANTI

Il test Quantitativo per il favismo consente di individuare sia la carenza quasi totale dell'enzima G6PD (più frequente nei soggetti di sesso maschile che nei soggetti di sesso femminile), sia la carenza parziale, di entità variabile che può incontrarsi nei soggetti di sesso femminile.

Per ragioni non ancora ben conosciute la crisi può colpire il soggetto predisposto anche dopo anni di ingestione di fave senza conseguenze.

Il fatto di aver mangiato fave più volte senza danno non dimostra, quindi, di non essere predisposti al favismo.

Il favismo dunque è una condizione ereditaria che può determinare una grave anemia acuta quando un individuo predisposto:

- ◇ *ingerisce fave fresche o secche, crude o cotte;*
- ◇ *assume alcuni farmaci (vedere elenco allegato);*
- ◇ *aspira vapori di naftalina;*

è colpito da un'infezione batterica o virale.

SINTOMATOLOGIA

Segni di malattia compaiono a distanza di 12 – 48 ore dall'esposizione del soggetto alle sostanze tossiche.

La sintomatologia, di gravità variabile in base all'entità della distruzione dei globuli rossi, è costituita da:

- ⇒ Pallore cutaneo e mucoso
- ⇒ Spossatezza – stanchezza generale;
- ⇒ Urine scure;
- ⇒ Ittero;
- ⇒ Dolori lombari;
- ⇒ Nausea e vomito;
- ⇒ Vertigini.

L'emoglobinuria (passaggio di emoglobina nelle urine) può accompagnarsi a un danno renale, che quasi sempre è reversibile.

L'anemia può essere tanto grave da richiedere una o più trasfusioni, specialmente nei bambini.

TERAPIA

**LA TRASFUSIONE DI SANGUE, QUANDO NECESSARIA, RAPPRESENTA AL MOMENTO ATTUALE L'UNICA TERAPIA.
NEI CASI MENO GRAVI E' SUFFICIENTE ASSICURARE UNA BUONA DIURESI PER EVITARE I DANNI RENALI CHE POSSONO ASSOCIARSI ALL'EMOGLOBINURIA.**

ALCUNI CONSIGLI PER I FAMILIARI

Le malattie ereditarie si trasmettono, dai genitori ai figli, attraverso i cromosomi, una metà dei quali proviene dalla madre e l'altra metà dal padre.

La carenza di G6PD dei globuli rossi, e quindi

LA PREDISPOSIZIONE AL FAVISMO

È EREDITARIA

E SI TRASMETTE ATTRAVERSO IL CROMOSOMA X

il maschio

è dotato di cromosoma **X** (pervenutogli dalla madre) e di uno **Y** (pervenutogli dal padre)
quindi il maschio è **XY**

la femmina

è dotata di due cromosomi **X** (che le sono pervenuti uno dal padre e uno dalla madre)
quindi la femmina è **XX**

Nello schema seguente indichiamo con **X°** il cromosoma portatore della predisposizione al favismo.

Sulla base delle leggi genetiche possiamo affermare che:

SE UN MASCHIO È CARENTE ($X^{\circ}Y$):

(elevato rischio di crisi emolitica)

la madre non può essere normale (o è totalmente carente $X^{\circ}X^{\circ}$ o intermedia $X^{\circ}X$)

SE UNA FEMMINA È TOTALMENTE CARENTE ($X^{\circ}X^{\circ}$):

(elevato rischio di crisi emolitica)

ambedue i genitori sono predisposti al favismo (il padre è sicuramente $X^{\circ}Y$ e la madre $X^{\circ}X$ o $X^{\circ}X^{\circ}$)

SE UNA FEMMINA È INTERMEDIA ($X^{\circ}X$):

(possibile rischio di crisi emolitica)

uno dei genitori è obbligatoriamente carente e quindi predisposto (la X° può provenire dal padre $X^{\circ}Y$ o dalla madre $X^{\circ}X$ o $X^{\circ}X^{\circ}$)

E VICEVERSA

È OBBLIGATORIAMENTE PREDISPOSTO AL FAVISMO ($X^{\circ}Y$)

il figlio di una madre totalmente carente ($X^{\circ}X^{\circ}$).

Può esserlo (e deve quindi essere esaminato) il figlio di una madre intermedia ($X^{\circ}X$).

È OBBLIGATORIAMENTE PREDISPOSTA AL FAVISMO

la figlia di un padre carente ($X^{\circ}Y$) e di una madre totalmente carente ($X^{\circ}X^{\circ}$), può esserlo la figlia di una madre intermedia ($X^{\circ}X$).

In questo riquadro sono elencati i farmaci di uso relativamente comune che devono essere evitati da persone con deficit di G6PD.

A. Farmaci che comportano rischio certo di attacco emolitico	
<ul style="list-style-type: none"> • Dapsone • Blu di metilene • Nitrofurantoina • Primachina • Ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, acido nalidixico • Cotrimoxazolo 	
B. Farmaci che comportano possibile rischio di attacco emolitico	
<ul style="list-style-type: none"> • Aspirina ad alte dosi • Cloroquina • Menadione • Probenecid • Chinidina • Chinina 	

Un elenco più dettagliato è accluso nelle tabelle 1 e 2 allegate.

Tabella1: Principi attivi di farmaci ed altre sostanze che provocano emolisi nei soggetti con deficit di G6PD

Nome Sistematico	Note	Nome Chimico
Italiano		
ACETANILIDE		N-fenilacetamide
ACIDO O-ACETILSALICILICO (acido acetilsalicilico)	a	acido 2-acetossibenzoico
ACIDO NALIDIXICO	b	Acido 1-etil-1,4-diidro-7-metil-4-osso-1,8-naftiridin-3-carbossilico
ARSINA	c	Acido arsenidrico
COLORURO DI TOLONIO (blu di toluidina)		3-Amino-7-dimetilamino-2-metil-fenazotio cloruro
CIPROFLOXACINA	b	Acido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-diidro-4-osso-7-(1-piperazinil)-3-chinolincarbossilico
CLORAMFENICOLO		[R-(R*,R*)]-2,2-dicloro-N-[2-idrossi-1-(idrossimetil)-2-(4-nitrofenil)etil] acetamide
CLOROCHINA CLOROQUINA	d	7-Cloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutilamino) chinolina
DAPSONE (diafenilsulfone)	c	4,4'-sulfonilbis-benzenamina
DIMERCAPROLO		2,3-Dimercapto-1-propanolo

DOXORUBICINA DOSSORUBICINA		(8S-cis)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesossi-alfa-L-lisso-esopiranosil)ossi]-7,8,9,10-tetraidro-6,8,11-triidrossi-8-(idrossiacetil)-1-metossi-5,12-naftacene-dione
FENACETINA (acetofenetidina)	e	N-(<i>o</i> -tossifenil)acetamide
FENAZOPIRIDINA		3-(fenilazo)-2,6-piridindiamina
2-FENILACETOIDRAZIDE (acetilfenilidrazina)	c	1-Acetil-2-fenilidrazina
FENILIDRAZINA	c	idrazinobenzene
FURAZOLIDONE		3-[[[(5-nitro-2-furanil)metilene]amino]-2-ossozolidinone
GLIBENCLAMIDE	b	5-cloro-N-[2-[4-[[[(cicloesilamino) carbonil]amino]solfonil]fenil]etil]-2-metossibenzamide
GLUCOSOLFONE		p,p'-Solfanildianilina-N,N'-diglucoside bisolfonato bisodico
MENADIOLO SODIO SOLFATO SOLFATO SODICO DI MENADIOLO (vitamina K ₄ sodio solfato)	f	2-Metil-1,4-naftalendiolo bis (solfato acido), sale bisodico
MENADIONE (menaftone, vitamina K ₃)	f	2-Metil-1,4-naftochinone
MENADIONE SODIO BISOLFITO BISOLFITO SODICO DI MENADIONE (vitamina K ₃ sodio bisolfito)	f	1,2,3,4- Tetraidro-2-metil-1,4-diosso-2-naftalensulfonato sodico
MEPACRINA		N ⁴ - (6-cloro-2-metossi-9-acridinil)-n',n'-dietil-1,4-pentandiamina
MESALAZINA ACIDO 5-AMMINO SALICILICO (acido paraminosalicilico)		Acido 5-amino-2-idrossi-benzoico
METILTIONINIO CLORURO CLORURO DI METILTIONINIO (blu di metilene)		3,7-Bis(dimetilamino) - fenazationio cloruro
NAFTALENE, PURO (naftalina)		Naftalene
2-NAFTOLO (beta-naftolo)		Beta-naftolo
NIRIDAZOLO		1-(5-Nitro-2-tiazolil)-2-ossotetraidroimidazolo
NITRITO DI ISOBUTILE (isobutilnitrito)		Nitrito di isobutile

Segue Tabella 1

NITROFURAL (nitrofurazone)		5-Nitro-2-furaldeide semicarbazone
NITROFURANTOINA		N-(5-nitro-2-furfurilidene)-1-aminoidantoina
OSSIDASI, URATO (urato ossidasi)		
PAMACHINA PAMAQUINA		N',N'-dietil-N ⁴ -(6-metossi-8-chinolinil)-1,4-pentandiamina
PENTACHINA		8-(5-isopropilaminoamilamino) -6-metossichinolina
PRIMACHINA PRIMAQUINA	g	8-(4-Amino-1-metilbutilamino)-6-metossichinolina
PROBENECID PROBENECIDE		Acido p-dipropilsulfamoil) benzoico
SOLFADIMIDINA SULFADIMIDINA		N'-(4,6-Dimetil-2-pirimidinil) solfanilamide
2-(2-OSSIDO-3,5-DISOLFONATO-FENOSSI)-1,3,2,-BENZODIOSSASTIBOL-4,6,-DISOLFONATO DI PENTASODIO (stibofen)		2-(2-ossido-3,5-disolfonatofenossil)- 1,3,2,-benzodiossastibol-4,6,-disolfonato di pentasodio
SULFACETAMIDE		N-Solfanilacetamide
SULFAFUZZOLO (sulfofurazone, sulfisoxazolo)		N'-(3,4-dimetil-5-isossazoil) solfanilamide
SULFAMETOXAZOLO SULFAMETOSSAZOLO	h	N ¹ -(5-Metil-3-isossazolil) solfanilamide
SULFANILAMMIDE SULFANILAMMIDE		p-Aminobenzen-sulfonamide
SULFAPIRIDINA		N ¹ -2-Piridilsulfanilamide
SULFASALAZINA SALAZOSULFAPIRIDINA (salazopirina)		Acido 5-(p-(2-piridilsolfamoil) fenilazo-salicilico
(sulfoxone)		Sulfonilbis(p-fenilenimino) dimetansolfinatobisodico
TIAZOSOLFONE		5-(4-Aminofenil) sulfonil-2-tiazolamina
2,4,6-TRINITROTOLUENE (trinitrotoluene)		1-Metil-2,4,6 trinitrobenzene

Legenda

1) Carattere maiuscolo = nome sistematico attribuito alla sostanza dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e/o dalla Commissione delle Comunità Europee.

2) Carattere minuscolo in parentesi = denominazione corrente non riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità né dalla Commissione delle Comunità Europee.

3) Carattere neretto = sostanze che non possono essere somministrate a soggetti affetti da qualsiasi forma di deficit di G6PD.

4) 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.

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, menadiolo sodio fosfato. 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. Generalmente sono segnalati come potenzialmente emolitici tutti gli analoghi della vitamina K. Probabilmente la vitamina K1 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 possibili o dubbia causa di emolisi nei soggetti con deficit di G6PD

Nome Sistematico	Nome Chimico
Italiano	
ACIDO O-ACETILSALICILICO (acido acetilsalicilico)	vedi tabella 1
ACIDO ASCORBICO	L-Ascorbic acid
ACIDO 4- AMMINO BENZOICO (acido para-aminobenzoico)	Acido 4-amino benzoico
ACIDO TIAPROFENICO	Acido-5-benzoil-alfa-metil-2-tiofenacetico
AMINOFENAZONE (aminopirina)	4-(dimetilamino)-1,2-diidro-1,5-dimetil-2-fenil-3H-pirazol-3-one
ANTAZOLINA (antistina)	2-(N-benzilanilinetil)-2-imidazolina
CHINIDINA	(9 S)- 6'-metossicinconan-9-olo
CHININA	(8 alfa,9R)- 6-metossicinconan-9-olo
CLORAMFENICOLO	vedi tabella 1
CLOROCHINA CLOROQUINA	vedi tabella 1
COLCHICINA	(S)-N-(5,6,7,9-tetraidro-1,2,3,10-tetrametossi-9-ossobenzo(o-) eptalen-7-il)acetamide
DIFENIDRAMINA	2-difenilmetossi-N,N-dimetiletanamina
DOPAMINA (L-dopa)	4-(2-aminoetil)pirocatecolo
FENACETINA (acetofenetidina)	vedi tabella 1
FENAZONE (antipirina)	1,2- diidro-1,5-dimetil-2-fenil-3H-pirazol-3-one
FENILBUTAZONE	4-butil-1,2difenil-3,5-pirazolidindione
FENITOINA	5,5-difenil-2,4-imidazolidindione
FITOMENADIONE (vitamina K ₁)	2-Metil-3-fetil-1,4-naftochinone
ISONIAZIDE	Idrazide dell'acido isonicotinico
MENADIONE (menaftone,vitamina K ₃)	vedi tabella 1

Riproduzione modificata, con il permesso dell'Istituto Superiore di Sanità, da rapporti Istisan 99/19 ISSN 1123-3117

Segue Tabella 2

MENADIONE SODIO BISOLFITO BISOLFITO SODICO DI MENADIONE (vitamina K ₃ sodio bisolfito)	vedi tabella 1
NORFLOXACINA	Acido 1-etil-6-fluoro-1,4-diidro-4-osso-7-(1-piperazinil)-3-chinolincarbossilico
PARACETAMOLO (acetaminofen)	4'-idrossiacetanilide
PIRIMETAMINA	5-(4-Clorofenil)-6-etil-2,4-pirimidindiamina
PROBENECID PROBENECIDE	vedi tabella 1
PROCAINAMIDE	p-amino-N-(2-(dietil-amino) etil) benzamide
PROGUANILE PROGUANILO (cloroguanidina)	N-(4-clorofenil)-N'-(1-metil-etil)imidodicarbonimidodiamide
SOLFACITINA	4-Amino-N-(1-etil-1,2-diidro-2-osso-4-pirimidinil)benzene solfonamide
STREPTOMICINA	O-2-deossi-2-(metilamino)-alfa-L-glucopiranosil-(1-2)-O-5-deossi-3-C-formil-alfa-L-lisofuranosil-(1-4)-N,N'-bis(aminoiminometil)-di-streptamina.
SULFADIAZINA	4-amino-N-2-pirimidinilbenzene-solfonamide
SULFAFURAZOLO (sulfofurazone, sulfisoxazolo)	vedi tabella 1
SULFAGUANIDINA	N'-amidinosolfanilamide
SULFAMERAZINA	N'-(4-metil-2-pirimidil) sulfanilamide
SULFAMETOXIPIRIDAZINA (sulfoxone)	N'-(6-metossi-3-Piridazinil)sulfanilamide vedi tabella 1
TRIESIFENIDILE TRIEXIFENIDILE (benzexolo)	Alfa-cicloesil-alfa-fenil-1-piperidin propanolo
TRIMETOPRIM * TRIMETOPRIMA *	2,4-diamino-5- (3,4,5-trimetossibenzil) pirimidina
TRIPLENNAMINA	N,N'-dimetil-N' -(fenilmetil)-N' 2-piridinil-1,2-etandiamina

Riproduzione modificata, con il permesso dell'Istituto Superiore di Sanità, da rapporti Istisan 99/19 ISSN 1123-3117

Legenda- vedi legenda della tabella 1 : da (1) (2)

Note

Le sostanze elencate nella tabella sono vietate nei rari casi di deficit di G6PD con anemia emolitica cronica non sferocitica 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, purchè assunte a dosi terapeutiche ; potrebbero invece provocare emolisi a dosi elevate (ingestione accidentale, avvelenamento, terapie particolari), nel periodo neonatale o in presenza di altre patologie.

* Componente, insieme al sulfametossazolo (vedi tab.1) del Cotrimoxazolo

NOTE

I soggetti di sesso maschile, che possiedono nel loro patrimonio genetico un solo cromosoma X, possono avere solo un deficit completo dell'enzima G6PD, in quanto l'unico gene posseduto che codifica per l'enzima può essere o sano o malato.

Solo i soggetti di sesso femminile possono avere un deficit parziale, quando hanno nel proprio patrimonio genetico la coesistenza di un gene sano e di uno malato.

Il deficit parziale può essere di entità variabile in quanto uno dei due cromosomi X delle donne è fisiologicamente inattivato e questa inattivazione può riguardare sia il cromosoma X sano che quello malato. Siccome è il caso che determina in una donna quanti sono i suoi globuli rossi con il cromosoma X malato inattivato e quanti sono quelli con il cromosoma X sano inattivato, la percentuale di globuli rossi fatici circolanti e quindi l'entità del deficit enzimatico può variare, tra le donne con deficit parziale, da soggetto a soggetto, anche di molto: da praticamente normale a deficit quasi completo.

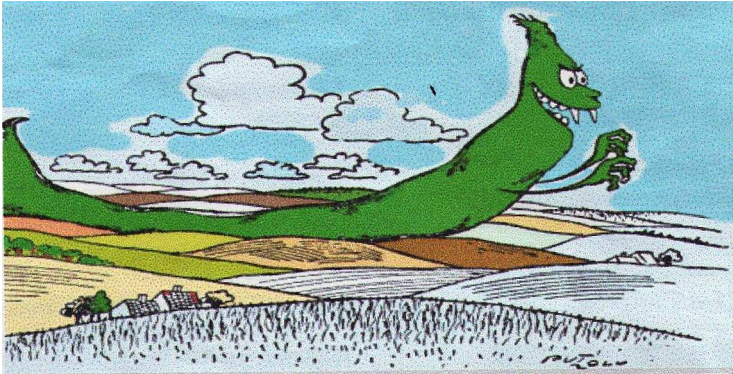
Le crisi emolitiche sono in generale più lievi nei soggetti di sesso femminile con deficit parziale di G6PD, in quanto viene emolizzata solo la quota di globuli rossi fatici.

Per aver consentito la realizzazione di questo opuscolo si ringraziano:

- ❖ L'Università di Genova: Prof. Lucio Luzzatto, Cattedra di Ematologia.
- ❖ L'Ospedale San Francesco di Nuoro - Reparto di Ematologia - Dr. Attilio Gabbas e Dr. Alessandro Murgia.
- ❖ L'Istituto Superiore di Sanità, la Dirigente di Ricerca Dott.ssa Anna Maria Salvati.

Ai fini fiscali l'Associazione è equiparata alle ONLUS ai sensi del comma 8 dell'articolo 10 del Decreto Legislativo n°460 del 1997.

**I SIGG. MEDICI E FARMACISTI SONO PREGATI DI AFFIGGERE AL
PUBBLICO LE PARTI ESTERNE DELLA COPERTINA DEL PRESENTE
OPUSCOLO.**



INFORMAZIONI AGGIUNTIVE UTILI

Le sostanze chimiche presenti nelle fave che causano l'emolisi non sono volatili: pertanto, un attacco emolitico si ha solo in seguito a *ingestione* di fave.

Tuttavia, alcune persone riferiscono effetti spiacevoli quando inalano il polline o in qualche modo vengono a contatto con piante di fave o con fave. In relazione a ciò, alcuni Comuni hanno emesso Ordinanze che vietano la coltivazione delle fave a meno di 300 metri da case abitate, e che impongono che le fave siano vendute non sfuse, ma soltanto in contenitori sigillati (Ord Sindaco di Nuoro n° 90 del 6 maggio 2003, citando per la coltivazione delle fave l'Art. 650 C.P. e per la sanzione amministrativa pecuniaria l'Art. 16 legge 16 gennaio 2003, n° 3; per la vendita l'Art. 650 C.P. e per la sanzione amministrativa pecuniaria l'Art. 18 legge 27 gennaio 1992, n° 109).