



## Buone Pratiche Cliniche SIAATIP



Società Italiana di  
Partoanalgesia



PEDIATRIC ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE  
SOCIETY AND APPLIED TECHNOLOGIES

PACCJ

Pediatric Anesthesia and  
Critical Care Journal



## GESTIONE PERIOPERATORIA DEL PAZIENTE CON DEFICIT DI GLUCOSIO-6-FOSTATO DEIDROGENASI (G6PD)



### BUONE PRATICHE CLINICHE SIAATIP - AUTORI

**Jessica Silvestri**, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

**Monica Caimmi**, U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Matteo Ciuffreda**, U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Emanuele Pisello**, U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Umberto Winga Basso**, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

**Chantal Chinigioli**, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

**Vittoria Biscaccianti**, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

**Emily Mosca**, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

**Luca Brugiaferri**, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

**Sergio Sorrenti**, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

**Cristiano Piangatelli**, Direttore U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Dario Galante**, Direttore U.O.C. Anestesia e Rianimazione, Cerignola (FG)

# Buone Pratiche Cliniche SIAATIP

SOCIETA' ITALIANA DI ANESTESIA, ANALGESIA E TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA

## **GESTIONE PERIOPERATORIA DEL PAZIENTE CON DEFICIT DI GLUCOSIO-6-FOSTATO DEIDROGENASI (G6PD)**

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono condivise da:

- Società Italiana di Partoanalgesia
- Society for Ultrasound in Anaesthesia (SUA) - Italian Chapter
- Pediatric Anesthesia and Intensive Care Society and Applied Technologies (PAICSAT) – Italian Chapter
- Scuola Italiana Emergenze (S.I.E.)

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono state elaborate in modo completamente gratuito da tutti i collaboratori e senza alcun finanziamento, in completa autonomia e indipendenza, nell'esclusivo rispetto delle conoscenze scientifiche più recenti ed accreditate.

Versione 1.0 deliberata dal Consiglio Direttivo SIAATIP  
Pubblicato il 19/01/2023  
Contatti: [siaatip@gmail.com](mailto:siaatip@gmail.com); [siaatip@siaatip.it](mailto:siaatip@siaatip.it)  
Tel.: 06/92949240

## Sommario

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE
2. DESTINATARI
3. INTRODUZIONE
4. RUOLO METABOLICO DELLA G6PD
5. TRASMISSIONE GENETICA E VARIANTI
6. QUADRI CLINICI
7. SINTOMI E SEGNI E CENNI DI TERAPIA
8. GESTIONE PERIOPERATORIA DEL PAZIENTE CON CARENZA DI G6PD
9. CONCLUSIONI

## BIBLIOGRAFIA

## 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente documento esamina le problematiche cliniche ed anestesologiche riguardanti la gestione del paziente pediatrico con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, fondate sulla letteratura scientifica indicizzata e sulla casistica clinica in essere alla data di pubblicazione del presente documento. La SIAATIP ne prende atto e assume la propria posizione a riguardo emettendo il presente documento come buona pratica clinica da seguire e documento di studio e ricerca.

## 2. DESTINATARI

Il documento è destinato a Medici Specialisti ed in formazione specialistica in Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore nonché a tutto il Personale Infermieristico e Medico coinvolto nella gestione peri-operatoria del paziente pediatrico.

## 3. INTRODUZIONE

Il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) rappresenta una delle più comuni carenze enzimatiche su base ereditaria. Si è stimato che ne sono affette almeno 500 milioni di persone, in particolare si registra un'elevata frequenza in Africa, nell'Asia meridionale, in Medio Oriente e nel bacino del Mediterraneo.

In Italia l'enzimopenia G6PD viene spesso chiamata impropriamente favismo poiché la crisi emolitica da ingestione di fave è la manifestazione clinica più nota.

La carenza dell'enzima G6PD costituisce un fattore protettivo per la malaria, in particolare quella causata dal *Plasmodium falciparum*, la forma più pericolosa. Per questo motivo nelle zone endemiche della malaria si ha la concentrazione più elevata di individui con enzimopenia G6PD, considerata un vantaggio evolutivo.

La G6PD è un enzima espresso ubiquitariamente in tutte le cellule (*housekeeping gene*), tuttavia la sua carenza ha potenziali conseguenze patologiche quasi esclusivamente nei globuli rossi.

## 4. RUOLO METABOLICO DELLA G6PD

Il principale substrato metabolico del globulo rosso è il glucosio, che viene metabolizzato attraverso due vie: la glicolisi (ciclo di *Embden Mayerhof*), che produce energia sotto forma di adenosintrifosfato (ATP) e lo shunt dell'esoso monofosfato (o via dei pentoso fosfati), che converte il glucosio in pentosi e produce la nicotinammide adenina dinucleotide fosfato (NADPH).

La G6PD catalizza la prima reazione dello shunt dell'esoso monofosfato trasformando il NADP in NADPH: questo metabolita è indispensabile sia per la funzione della catalasi, sia per la rigenerazione del glutatione ridotto (GSH) mediante la glutatione perossidasi. Dal momento che catalasi e glutatione perossidasi costituiscono i principali sistemi enzimatici preposti alla detossificazione dei perossidi, e quindi alla difesa delle cellule dagli agenti ossidanti, appare chiara l'importanza della G6PD nei globuli rossi che, come trasportatori di ossigeno, sono particolarmente esposti al danno ossidativo.

È poi necessario considerare che l'eritrocita è sprovvisto dei sistemi enzimatici mitocondriali e quindi lo shunt dell'esoso monofosfato rappresenta l'unica fonte di produzione di NADPH.

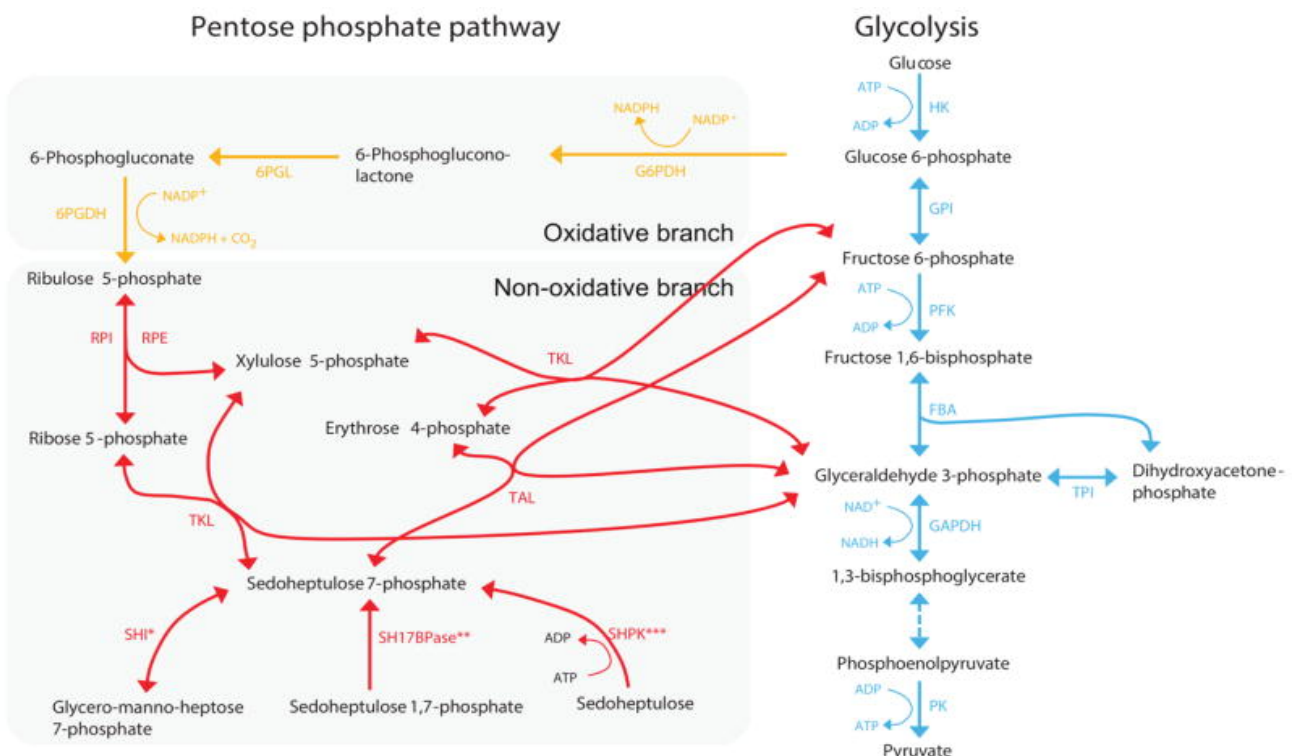
La via dei pentoso fosfati è un ciclo metabolico alternativo alla glicolisi anaerobica e la sua regolazione dipende dal rapporto tra le concentrazioni di NADP e NADPH: un aumento di tale rapporto corrisponde alla stimolazione del ciclo. Negli individui normali, in condizioni stazionarie, l'attività della G6PD, e quindi il flusso metabolico dei pentoso fosfati, sono fortemente limitati poiché la concentrazione di NADPH (che si comporta come inibitore parzialmente competitivo della G6PD rispetto al NADP), è quasi il doppio della concentrazione saturante. Di conseguenza l'enzima espleta circa il 2% della sua potenziale attività e meno dell'1% del glucosio che attraversa la membrana cellulare viene metabolizzato attraverso il ciclo dei pentosi.

In condizioni di stress ossidativo, in seguito alla diminuzione del NADPH, viene meno l'inibizione della G6PD e la velocità del ciclo dei pentosi può essere incrementata fino a venti volte; questa enorme flessibilità da una parte risponde alla particolare esigenza del globulo rosso di resistere al danno ossidativo e dall'altra spiega un aspetto caratteristico molto comune nel deficit di G6PD a livello clinico: l'assenza di sintomatologia in condizioni fisiologiche stazionarie e lo sviluppo di crisi emolitiche di gravità variabile in seguito a stress provocato da agenti con azione ossidante.

Nel globulo rosso normale, in seguito all'esposizione a eventi ossidativi, la quantità di glucosio metabolizzato,

e conseguentemente di glutazione ridotto, può aumentare di parecchie volte garantendo una efficace azione protettiva a livello dei gruppi sulfidrilici dell'emoglobina e della membrana cellulare.

Diversamente, i soggetti con carenza di G6PD non sono in grado di mantenere un livello adeguato di glutazione ridotto nelle loro emazie; di conseguenza i gruppi sulfidrilici dell'emoglobina si ossidano e l'emoglobina tende a precipitare all'interno della cellula (corpi di *Heinz*); l'emolisi è la conseguenza ultima di questo processo. I fattori scatenanti l'emolisi possono essere di diversa natura: infezioni, alcuni alimenti (fave) e alcuni farmaci, ma tutti agiscono allo stesso modo, ovvero provocano uno stress ossidativo nell'ambiente intracellulare.



Stincone A et al. "The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway". PMID: 25243985; PMCID: PMC4470864

## 5. TRASMISSIONE GENETICA E VARIANTI

Il deficit di G6PD è determinato da una mutazione del gene costitutivo *Gd*, situato sul cromosoma X, pertanto la trasmissione genetica è legata al sesso: la localizzazione del gene su questo cromosoma comporta che le mutazioni vengano ereditate secondo le leggi dell'eredità mendeliana, per cui i maschi possono ereditare il difetto soltanto dalla madre e presentano livelli di attività enzimatica molto bassa (emizigoti), mentre le femmine possono ereditare il difetto sia dalla madre che dal padre (omozigoti) o solo da uno dei due genitori (eterozigoti) e presentano livelli di attività enzimatica ampiamente variabili.

La grande variabilità dei valori di attività enzimatica che si riscontra nelle femmine dipende dal fenomeno del mosaicismo: tale fenomeno si manifesta nei primi stadi dello sviluppo embrionale in tutte le cellule dell'embrione femminile e consiste nell'inattivazione di uno dei due cromosomi X (corpo di Barr). L'inattivazione può riguardare indifferentemente e con andamento casuale il cromosoma X di origine paterna o quello di origine materna e, una volta avvenuta, si mantiene nella progenie cellulare. Di conseguenza nelle femmine sono presenti, in proporzioni variabili da soggetto a soggetto, due tipi di cellule somatiche che differiscono nell'espressione dei geni allelici; dunque, l'espressione fenotipica del deficit di G6PD nelle donne eterozigoti è strettamente legata alla proporzione tra progenitori eritroidi normali o carenti.

Il gene *Gd* è altamente polimorfico, infatti fino ad oggi si conoscono oltre 400 varianti di G6PD, di cui più di 100 caratterizzate a livello molecolare, distinte per caratteristiche biochimiche e funzionali, a seconda delle quali si registrano diverse suscettibilità agli stimoli ossidativi/emolitici; inoltre, per alcune di queste forme non sono note manifestazioni cliniche, per altre invece può insorgere una crisi emolitica anche in assenza di stimoli specifici.

Tuttavia, le forme più comuni sono quelle che possono dare origine a crisi emolitica di gravità variabile in seguito all'esposizione ad un agente ossidativo: tra queste, le forme più diffuse sono la variante **A-** e quella **Mediterranea**. La prima è più frequente nelle popolazioni di colore, mentre la seconda prevale nei Paesi del bacino del Mediterraneo e quindi anche in Italia. Il quadro clinico della variante Mediterranea è più grave di quello della variante A-. La variante frequente negli asiatici, **Mahidol**, si comporta come quella Mediterranea.

## 6. QUADRI CLINICI

La maggior parte dei soggetti con deficit di G6PD è asintomatica per tutta la vita: in altre parole, la carenza di G6PD consente una qualità ed una aspettativa di vita perfettamente normali. Manifestazioni cliniche spontanee si verificano solo nel periodo neonatale; successivamente le crisi emolitiche acute possono verificarsi in seguito all'esposizione a fattori scatenanti.

La crisi emolitica, essendo dose-dipendente, non avviene obbligatoriamente dopo ogni esposizione ad agenti ossidanti. L'assenza di crisi emolitiche pregresse in un soggetto con deficit di G6PD non determina una riduzione del rischio che possano verificarsi successivamente, anche in età avanzata. Il difetto di G6PD si associa a due diversi tipi di patologia. Una di queste, la più grave, consiste in una anemia

emolitica cronica denominata **anemia emolitica cronica non sferocitica**. Quest'ultima è una condizione infrequente dovuta a rare varianti che compromettono in modo rilevante la funzione dell'enzima.

Le varianti più comuni, la Mediterranea, la A- e la Mahidol, si manifestano con quadri acuti legati all'intervento di fattori scatenanti ma non producono una emolisi cronica.

I quattro quadri clinici fondamentali associati a queste varianti sono:

- **ITTERO NEONATALE GRAVE E/O PROTRATTO**
- **ANEMIA EMOLITICA ACUTA DA INGESTIONE DI FAVE**
- **ANEMIA EMOLITICA ACUTA SCATENATA DA INFEZIONI E NELL'ACIDOSI DIABETICA**
- **ANEMIA EMOLITICA ACUTA DA FARMACI**

- **ITTERO NEONATALE GRAVE E/O PROTRATTO:**

può assumere due diversi aspetti clinici. La forma più comune può essere considerata come una forma più seria dell'ittero fisiologico ed è probabilmente legata al difetto enzimatico nel parenchima epatico; in questa forma l'ittero insorge nel 2°-3° giorno di vita e l'anemia è modesta. La seconda forma è una condizione rara ed assume l'aspetto di un'anemia emolitica; in questi casi intervengono fattori scatenanti solo in parte noti.

- **ANEMIA EMOLITICA ACUTA DA INGESTIONE DI FAVE:**

i soggetti carenti di G6PD possono sviluppare anemia emolitica in seguito all'ingestione di fave o in seguito all'allattamento al seno di madri che ne hanno ingerite. Il quadro clinico si presenta con maggiore gravità nei bambini o quando le fave sono ingerite crude. L'esistenza di una tossicità per via inalatoria non è stata dimostrata.

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

La fisiopatologia della crisi, che sembra essere correlata alla presenza di divicina e isouramide nelle fave, non è stata completamente chiarita e probabilmente vede coinvolti diversi fattori e meccanismi d'azione, talvolta non prevedibili in quanto legati alle caratteristiche del singolo individuo. A conferma di ciò si sottolinea che buona parte dei soggetti con deficit di G6PD non è sensibile all'azione emolitica delle fave.

- **ANEMIA EMOLITICA ACUTA SCATENATA DA INFEZIONI E NELL'ACIDOSI DIABETICA:**

nei soggetti con carenza di G6PD la crisi emolitica può insorgere entro pochi giorni dall'inizio dell'infezione di natura virale o batterica. Le malattie infettive che più spesso inducono attacchi emolitici acuti sono la polmonite, l'epatite, la febbre tifoide e le infezioni virali delle vie respiratorie o gastrointestinali. L'emolisi indotta dagli agenti infettivi è probabilmente dovuta al rilascio di perossidi durante il processo di fagocitosi da parte dei granulociti.

Anche l'acidosi diabetica può rappresentare uno stress ossidativo in grado di indurre una crisi emolitica nei pazienti con carenza di G6PD.

- **ANEMIA EMOLITICA ACUTA DA FARMACI:**

la causa primaria dello stress ossidativo provocato dall'assunzione di alcuni farmaci è la reazione del farmaco, o più probabilmente di un suo metabolita, con l'ossiemoglobina da cui si originano molecole con forte potere ossidante. Le crisi emolitiche si manifestano dopo alcuni giorni dall'assunzione del

farmaco; rispetto alle crisi causate dall'ingestione di fave l'inizio è più lento, ma la sintomatologia e il decorso clinico sono simili.

La gravità delle manifestazioni cliniche è molto variabile e dipende sia dalle caratteristiche individuali sia dal tipo di farmaco (potere ossidante, farmacocinetica e dose).

Nel caso della variante **A**- l'emolisi indotta da farmaci è generalmente autolimitante poiché nelle cellule più giovani l'attività della G6PD è maggiore; quindi, man mano che la popolazione eritrocitaria si ricostituisce in risposta all'evento emolitico, l'attività enzimatica aumenta e l'emolisi rallenta.

Nella variante **Mediterranea** invece l'emolisi prosegue senza nessun effetto compensatorio perché l'attività enzimatica è ridotta anche negli eritrociti più giovani.

Un altro fattore importante è il destino metabolico del farmaco nell'organismo: è possibile, infatti, che l'azione ossidante sia provocata dai suoi metaboliti; anche in questo caso sono coinvolti fattori genetici che regolano i cicli metabolici individuali, per cui la somministrazione di uno stesso farmaco in individui diversi può avere effetti differenti.

Altri fattori costituzionali in grado di influenzare la sensibilità ai farmaci sono l'efficacia dei sistemi di escrezione e l'attività del midollo osseo nel ricostituire la popolazione eritrocitaria o la concomitante presenza di altre patologie.

Per quanto concerne l'effetto della dose del farmaco ad oggi è difficile stabilire un effetto dose-risposta per i diversi genotipi della G6PD e per i diversi farmaci, tuttavia, si può affermare che la severità dell'emolisi non dipende solo dalla tipologia del farmaco e dal relativo potere ossidante, ma anche dalla dose e dal periodo di tempo in cui la dose totale viene somministrata.

Di seguito sono riportati i principi attivi da evitare nei soggetti con deficit di G6PD, seppur con diversi gradi di pericolosità.



| Principio attivo                             | Controindicato | Non raccomandato | Rischio minore                | Esempi di farmaci in commercio     |
|--|----------------|------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Acetazolamide                                | X              |                  |                               | Diamox®, Glaupax®                  |
| Acido acetilsalicilico<br>Calcio carbasalato |                |                  | X                             | Aspirin®, Aspirin Cardio® e altri  |
| Acido ascorbico (Vitamina C)                 |                |                  | X (se >1g al giorno)          |                                    |
| Antazolina                                   |                |                  | X                             | Spersallerg®                       |
| Blu di metilene                              | X              |                  |                               |                                    |
| Bupivacaina                                  |                |                  | X                             | Bupivacain Sintetica, Carbostesin® |
| Celecoxib                                    |                | X                |                               | Celebrex®                          |
| Chinina*                                     |                | X                |                               |                                    |
| Ciprofloxacina                               |                | X                |                               | Ciproxin® e generici               |
| Ciprofloxacina topica                        |                |                  | X                             | Ciproxin® HC e generici            |
| Cloramfenicolo topico                        |                |                  | X                             | Spersadex®                         |
| Cloroquina                                   |                | X                |                               | Nivaquine®                         |
| Colchicina*                                  |                |                  | X                             |                                    |
| Dapsone*                                     | X              |                  |                               |                                    |
| Dietilammina                                 |                |                  | X                             | Reparil® N Gel                     |
| Dimegluminio<br>gadopentetato                |                |                  | X                             | Magnevist®                         |
| Dimenidrinato*                               |                |                  | X                             | Rhin-X®, Trawell®                  |
| Difenidramina*                               |                |                  | X                             | Benecten®, Somnium®                |
| Dopamina                                     |                |                  | X                             | Dopamin Sintetica                  |
| Doxorubicina                                 |                |                  | X                             | Adriblastin®, Caelyx®              |
| Fenazone                                     |                |                  | X                             | Otalgan®, Otipax®                  |
| Fenitoina                                    |                |                  | X                             | Phenhydan®, Phenytoin-Gerot®       |
| Fitomenadione (Vitamina K)                   |                |                  | X                             | Konaktion®                         |
| Furosemide                                   |                | X                |                               | Lasix®, Lasilacton®                |
| Glibenclamide                                |                | X                |                               | Daonil®, Glucovance®               |
| Glibornuride                                 |                | X                |                               | Glutril®                           |
| Gliclazide                                   |                | X                |                               | Diamicon®                          |
| Glimepiride                                  |                | X                |                               | Amaryl® e generici                 |
| Ibuprofen                                    |                |                  | X                             | Algifor®, Brufen® e generici       |
| Idrossicloroquina                            |                | X                |                               | Plaquenil®                         |
| Isoniazide                                   |                |                  | X                             | Rifater®, Rimstar®                 |
| Lamotrigina                                  |                | X                |                               | Lamictal®, Lamotrin-Mepha®         |
| Levodopa                                     |                |                  | X                             | Stalevo®, Sinemet®                 |
| Levofloxacina                                |                | X                |                               | Tavanic® e generici                |
| Lisinopriile                                 |                |                  | X                             | Zestril® e generici                |
| Mefloquina                                   |                | X                |                               | Lariam® e generici                 |
| Mesalazina                                   |                | X                |                               | Asacol®, Salofalk®                 |
| Metamizolo                                   |                | X                |                               | Minalgin®, Novalgin®               |
| Metformina                                   |                | X                |                               | Glucophage® e generici             |
| Mirtazapina                                  |                |                  | X                             | Remeron® e generici                |
| Moxifloxacina                                |                | X                |                               | Avalox®                            |
| Nimesulide                                   |                | X                |                               | Aulin®, Nisulid®                   |
| Nitrofurantoina                              | X              |                  |                               | Furadantin®, Uvamin®               |
| Nitroglicerina                               |                |                  | X                             | Nitroderm®, Perlinganit®           |
| Nitroprussiato*                              |                |                  | X                             | Nitriate®, Nipruss®                |
| Norfloxacina<br>(esclusa la via oftalmica)   |                | X                |                               | Noroxin®, Norofloclin-Mepha®       |
| Ofloxacina<br>(esclusa la via oftalmica)     |                | X                |                               | Floxal®, Tarivid®                  |
| Paracetamolo<br>(Acetaminofene)              |                |                  | X (se dosaggio >4g al giorno) | Dafalgan®, Panadol® e altri        |
| Pirimetamina                                 |                |                  | X                             | Daraprim®                          |
| Prilocaina                                   |                | X                |                               | Xylonest®, Emla®                   |
| Primaquina*                                  | X              |                  |                               | Primaquine®                        |
| Probenecide                                  |                |                  | X                             | Santuril®                          |
| Proguanile                                   |                |                  | X                             | Malarone®                          |
| Rasburicase                                  | X              |                  |                               | Fasturtec®                         |
| Succimerum                                   |                |                  | X                             | Succicaptal® (antidoto)            |
| Sulfacetamide                                |                | X                |                               | Blephamide®                        |
| Sulfadiazina topico                          |                |                  | X                             | Flammazine®, Ialugen Plus®         |
| Sulfadiazina*                                |                | X                |                               |                                    |
| Sulfametozazolo                              | X              |                  |                               | Bactrim®, Cotrim®                  |
| Sulfasalazina                                | X              |                  |                               | Salazopyrin®                       |
| Sultiam                                      |                | X                |                               | Ospolot®                           |
| Tamsulosina                                  |                | X                |                               | Duodart®, Pradif® T                |
| Trimetoprima                                 |                | X                |                               | Bactrim®, Cotrim®                  |

Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (ISFSI). Centro regionale di farmacovigilanza. Favismo e farmaci. I-FV-001.  
Data di emissione: 14.01.15.

Gli studi clinici mirati alla valutazione degli effetti emolitici di nuovi farmaci nei soggetti portatori del deficit di G6PD sono di difficile attuazione, sia per il rischio legato all'esposizione al farmaco, sia per la difficoltà di reclutare un numero statisticamente valido di soggetti rappresentativi delle varianti di G6PD predominanti nel bacino di utenza del farmaco.

Uno strumento utile per ampliare le conoscenze sull'effetto dei farmaci nei portatori di deficit di G6PD è l'attività di farmacovigilanza; molti dei dati presenti in letteratura sono, infatti, report di segnalazioni di reazioni avverse. Sarebbe auspicabile nelle zone in cui il deficit è prevalente incrementare l'attività di farmacovigilanza istituendo un database dedicato in modo specifico ai casi di emolisi in presenza di carenza di G6PD, corredato di informazioni sulla caratterizzazione molecolare del difetto e sulle probabili cause scatenanti l'evento emolitico. Il database potrebbe fornire una corrispondenza diretta tra causa scatenante ed effetto e, nel tempo, permettere un aggiornamento continuo delle liste dei farmaci potenzialmente emolitici per i portatori del deficit enzimatico.

## 7. SINTOMI E SEGNI E CENNI DI TERAPIA

Il quadro clinico è caratterizzato da crisi di deglobulizzazione che si instaurano acutamente con i segni dell'anemia acuta e dell'emolisi.

Schematicamente, le forme di emolisi acuta da farmaci, da ingestione di fave o secondarie ad infezione sono caratterizzate da:

- Febbre, dolori lombari, ittero delle mucose e della cute, splenomegalia;
- Urine e feci ipercromiche;
- Anemizzazione e pallore, astenia;
- Dispnea, tachicardia. Successivamente compaiono i primi segni di uno shock ipovolemico o di insufficienza cardiaca;
- Irrequietezza e pianto nei bambini

Gli esami di laboratorio mostrano un'anemia normocitica normocromica; sono presenti frammenti eritocitari e numerosi corpi di *Heinz*, che costituiscono il segno morfologico distintivo di quest'anemia, anche se non sono patognomonici. La reticolocitosi, l'iperbilirubinemia libera, l'aumento del bilinogeno fecale e l'iperplasia eritroblastica sono costantemente presenti.

Il dosaggio della G6PD eritrocitaria eseguito lontano dalla crisi emolitica mostrerà una carenza di questo enzima.

L'insorgenza di una crisi emolitica richiede una pronta ospedalizzazione per una valutazione completa dello stato del paziente. Se l'abbassamento dei valori di emoglobina è tale da mettere in pericolo l'ossigenazione dei tessuti, si deve procedere ad una congrua idratazione e, se necessario, a un'emotrasfusione; possono essere necessarie anche più trasfusioni. Non è stato ancora accertato il possibile ruolo della deferoxamina.

Nell'ittero neonatale si può rendere necessaria l'exanguinotrasfusione nei casi in cui la bilirubina raggiunga valori elevati nei primi giorni di vita.

Individuati i pazienti, pertanto, l'unica terapia veramente efficace è quella profilattica.

## 8. GESTIONE PERIOPERATORIA DEL PAZIENTE CON CARENZA DI G6PD

La strategia di gestione più efficace si basa appunto sulla prevenzione della crisi emolitica acuta, evitando i fattori di stress ossidativo.

Sono di fondamentale importanza:

- La **riduzione** dello **stress chirurgico** e del **dolore postoperatorio**, che possono provocare stress ossidativo;

- Una particolare **attenzione** nella scelta dei **farmaci**;
- La **prevenzione** delle **infezioni**;
- **Evitare** condizioni metaboliche come **chetoacidosi diabetica, acidosi metabolica, iperglicemia, ipoglicemia e ipotermia**;
- **Ventilazione meccanica**: si ritiene che la ventilazione meccanica durante l'anestesia generale provochi stress ossidativo, pertanto la gestione anestesiológica deve mirare a **ridurre al minimo l'invasività**. La sedazione endovenosa può essere utilizzata per preservare la respirazione spontanea.
- **Farmaci consigliati**: la **dexmedetomidina** è un farmaco particolarmente utile per i suoi effetti sedativi e antiossidanti, e generalmente non provoca depressione respiratoria. Dal momento che questo farmaco può ridurre la secrezione salivare è particolarmente utile per l'anestesia in ambito odontoiatrico e nella chirurgia odontostomatologica; inoltre, la dexmedetomidina può essere utilizzata nei casi che richiedono la prevenzione dell'aspirazione, in quanto non inibisce il riflesso laringeo. I potenziali effetti indesiderati del farmaco comprendono ipotensione e bradicardia, pertanto è necessaria una particolare attenzione alle variazioni della frequenza cardiaca quando si utilizza la dexmedetomidina nei neonati.

Studi in vitro sull'attività della G6PD purificata da emolisi e messa in contatto con diversi farmaci hanno dimostrato che la **ketamina** non esercita alcun effetto inibitorio sull'attività della G6PD, mentre le benzodiazepine (midazolam e diazepam) hanno dimostrato un effetto inibitorio.

Il **propofol** ha un potente effetto antiossidante, paragonabile a quello della vitamina E, e non esistono casi documentati di crisi emolitiche correlati al suo utilizzo.

Il **remifentanil**, determinando l'aumento dei livelli di superossido dismutasi, ha proprietà antiossidanti. **Fentanil, sufentanil e tramadolo** possono essere somministrati in modo sicuro nei pazienti con deficit di G6PD.

Gli effetti degli **anestetici inalatori** sono ancora oggetto di studio: si è dimostrato che il sevoflurano inibisce l'attività della G6PD in vitro.

Per la curarizzazione si ritiene che il **rocuronio** e la **succinilcolina** siano farmaci sicuri.

Per l'anestesia locale o locoregionale non esiste un consenso univoco sui farmaci più adatti per i pazienti con carenza di G6PD: l'uso di anestetici locali che possono indurre metaemoglobinemia, come la **prilocaina** e in misura minore la **lidocaina**, dovrebbe essere evitato. Infatti, i soggetti con deficit di G6PD hanno una maggiore tendenza a sviluppare metaemoglobinemia che non può essere trattata, come di consueto, con blu di metilene, sostanza fortemente emolitica.

- **Monitoraggio perioperatorio**: la crisi emolitica acuta è un evento potenzialmente pericoloso per la vita, pertanto è estremamente importante il monitoraggio perioperatorio del paziente. Tuttavia, la crisi emolitica acuta è generalmente autolimitante e in rari casi gravi necessita di trasfusioni di sangue. Fare diagnosi è sostanziale e, una volta fatta, è necessario interrompere l'azione dell'agente scatenante e stimolare la diuresi con l'infusione di cristalloidi e diuretici non sulfonamidici.

La crisi emolitica acuta durante l'intervento chirurgico deve essere attentamente osservata poiché i segni e i sintomi tipici possono essere mascherati dall'anestesia.

L'ipotensione è un indicatore aspecifico della crisi, che potrebbe non essere identificata fino alla comparsa di ematuria.

Nel periodo postoperatorio i segni e sintomi dell'emolisi si manifestano chiaramente entro 7 giorni.

## 9. CONCLUSIONI

Il deficit di G6PD consente una vita normale e non comporta in genere alcun disturbo, purchè il soggetto non sia esposto ad agenti ossidanti che possano scatenare la crisi emolitica acuta.

In conclusione, è necessario prestare attenzione alle seguenti raccomandazioni:

1. Dovrebbero essere sottoposti allo screening per determinare la carenza di G6PD i pazienti con storia familiare di tale deficit, con una storia di emolisi e/o con origini Africane, dell'Europa meridionale, del Medio Oriente, del Sud-Est asiatico o delle Isole del Pacifico.
2. In secondo luogo, l'esposizione a farmaci con potere ossidante e l'ingestione di fave nel paziente con deficit di G6PD devono essere evitati.  
In caso di dubbio, prima della somministrazione di un nuovo farmaco, deve essere sempre consultata la letteratura scientifica.
3. Il paziente e/o i genitori devono essere adeguatamente informati su questa condizione, devono conoscere i fattori scatenanti, i sintomi di una crisi emolitica acuta (cianosi, febbre, cefalea, dispnea, astenia, dolore lombare o sternale, ittero, urine ipercromiche) e sapere come agire adeguatamente.
4. In caso di emolisi acuta il medico deve essere in grado di identificare sia i segni clinici che di laboratorio. Questi ultimi possono precedere i segni clinici e includono anemia all'esame emocromocitometrico, corpi di *Heinz* sullo striscio di sangue periferico, ridotti livelli di aptoglobina ed elevati livelli di bilirubina, urobilinogeno e lattato deidrogenasi.
5. In caso di crisi emolitica acuta il paziente va monitorato attentamente (deve essere eseguito almeno un esame emocromocitometrico al giorno).

## BIBLIOGRAFIA

1. Elyassi AR, Rowshan HH. Perioperative management of the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient: a review of literature. *Anesth Prog.* 2009 Autumn;56(3):86-91. doi: 10.2344/0003-3006-56.3.86. PMID: 19769422; PMCID: PMC2749581.
2. Takahashi N, Ogawa T, Wajima Z, Omi A. Dexmedetomidine-based intravenous anesthesia of a pediatric patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 May;96(21):e6986. doi: 10.1097/MD.0000000000006986. PMID: 28538406; PMCID: PMC5457886.
3. Födinger AM, Kammerlander C, Luger TJ. Ultrasound-Guided Regional Anesthesia in a Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD)-Deficient Geriatric Trauma Patient. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2012 Dec;3(4):147-9. doi: 10.1177/2151458512472903. PMID: 23569708; PMCID: PMC3598519.
4. Valiaveedan S, Mahajan C, Rath GP, Bindra A, Marda MK. Anaesthetic management in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency undergoing neurosurgical procedures. *Indian J Anaesth.* 2011 Jan;55(1):68-70. doi: 10.4103/0019-5049.76597. PMID: 21431058; PMCID: PMC3057251.
5. Goi T, Shionoya Y, Sunada K, Nakamura K. General Anesthesia in a Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency Child: A Case Report. *Anesth Prog.* 2019 Summer;66(2):94-96. doi: 10.2344/anpr-66-01-05. PMID: 31184943; PMCID: PMC6560686.
6. Dairi AS, Dairi G, Farghaly MA. Anesthetic Management in a Patient With Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency Undergoing Coblation Adenoidectomy With Septoplasty and Turbinectomy. *J Med Cases.* 2019 Oct;10(10):293-295. doi: 10.14740/jmc3371. Epub 2019 Oct 31. PMID: 34434293; PMCID: PMC8383513.
7. Farmacovigilanza. Effetti avversi in pazienti con carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. *BIF Mar-Apr 2000 - N. 2.*

8. Maffi D, Caforio MP, Pasquino MT, Caprari P. *Deficit di glucosio fosfato deidrogenasi e farmaci*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/47).
9. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone con enzimopenia G6PD (favismo) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 14 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 14/2020).
10. Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (ISFSI). Centro regionale di farmacovigilanza. Favismo e farmaci. I-FV-001. Data di emissione: 14.01.15.
11. AIFA – Carenza di Glucosio-6-Fosfato Deidrogenasi (G6PD) 27/07/2009 (Livello 2).