

Enzimopenia G6PD

***S. Barella¹, L. De Franceschi², G. Graziadei³,
A. Iolascon⁴, P. Rigano⁵, F. Sorrentino⁶,
G.L. Forni⁷***

Revisori: M.D. Cappellini⁸ e L. Luzzatto⁹

1 DH Talassemia, Ospedale Pediatrico "A. Cao", A.O. "G.Brotzu", Cagliari

2 Dipartimento di Medicina, sezione di Medicina Interna B- AOUI, Università di Verona, Verona

3 Centro Anemie Congenite, Policlinico di Milano

4 Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

5 U.O.C Ematologia II con Talassemia, Ospedali Riuniti P.O. Cervello Palermo, Palermo

6 Unità Talassemia, Ospedale Sant'Eugenio, Roma

7 Centro della Microcitemia e Anemie Congenite, E.O. Ospedali Galliera, Genova

8 Dipartimento di Medicina Interna, Università di Milano, Fondazione Ca Granda, IRCCS, Milano

9 Department of Hematology, Muhimbili University of Health and Allied Sciences, Dar es Salaam, Tanzania



Prefazione

Care colleghe, cari colleghi

Il deficit di G6PD è una delle cause più frequenti di anemia emolitica acuta. La sua origine, trasmissione ed i meccanismi eziopatogenetici delle manifestazioni cliniche, rappresentano un modello trasversale a diversi campi della medicina. La popolazione italiana è fortemente interessata da questa patologia così come lo sono le popolazioni che contribuiscono maggiormente ai recenti flussi migratori provenienti in particolare dalle aree dell’Africa Sub-Sahariana. Abbiamo spesso condiviso il problema dei frequenti quesiti che ci vengono posti da operatori sanitari e semplici cittadini riguardo al deficit di G6PD anche a causa della disinformazione di cui il web è prolifico. Con questa opera la SITE ha inteso fornire agli specialisti un supporto scientifico tramite uno strumento sintetico, di rapida consultazione, utile a rispondere ai quesiti riconosciuti come più frequenti riguardo al Deficit di G6PD. Il taglio è pratico e riprende schemi di interattività precedentemente adottati. Una versione semplificata sarà disponibile come App scaricabile su smartphone.

Si segnala che le iniziative SITE con finalità di raccomandazioni non sono supportate da sponsor.

Quest’opera è dedicata alla memoria di Gennaro Sansone, pediatra-ematologo, che per primo scoprì il deficit di G6PD nel Favismo.

Il Presidente

Gian Luca Forni



Carenza di Glucoso 6 Fosfato Deidrogenasi o Enzimopenia G6PD

Introduzione

Quadri clinici

Farmaci da Evitare

Fave

Trasmissione

Diagnosi

Domande Frequenti

Bibliografia



INTRODUZIONE¹⁻⁴

- La G6PD (glucoso-6-fosfato-deidrogenasi) è un enzima espresso ubiquitariamente in tutte le cellule (*housekeeping gene*). Tuttavia, la sua carenza ha potenziali conseguenze patologiche quasi esclusivamente nei globuli rossi.
- Il deficit di G6PD, o carenza di G6PD (qui chiamata d'ora in poi enzimopenia G6PD) è l'enzimopatia eritrocitaria di gran lunga più frequente nella specie umana. Si è stimato che almeno 500 milioni di persone hanno un gene mutante che comporta enzimopenia G6PD.
- L'enzimopenia G6PD è globalmente distribuita ed è particolarmente frequente in Africa, in Medio Oriente, in Asia e nell'area del Mediterraneo, ed è presente in tutto il mondo.
- In Italia l'enzimopenia G6PD viene spesso chiamata impropriamente *favismo*, poiché la crisi emolitica da ingestione di fave è la manifestazione clinica più nota.



• Le persone con enzimopenia G6PD sono quasi sempre asintomatiche. L' emolisi è determinata – salvo rarissime eccezioni – da un fattore scatenante.

• I FATTORI SCATENANTI SONO:

- Ingestione di FAVE
- Assunzione di farmaci con azione ossidante intracellulare
- Esposizione a sostanze con azione ossidante intracellulare
- Infezioni (medio-gravi)

• I fattori scatenanti elencati, sebbene apparentemente eterogenei, hanno in comune l'azione ossidativa sui globuli rossi;

• La crisi emolitica non avviene obbligatoriamente dopo ogni esposizione ad agenti ossidanti, essendo l'emolisi dose-dipendente;

• L'assenza di precedenti crisi emolitiche in un soggetto G6PD carente NON determina una riduzione del rischio che possa accadere successivamente, anche in età avanzata.



QUADRI CLINICI

La maggioranza dei soggetti con enzimopenia G6PD sono asintomatici per tutta la vita: in altre parole, la carenza di G6PD consente una qualità ed aspettativa di vita perfettamente normali. Manifestazioni cliniche spontanee si hanno solo nel periodo neonatale; successivamente, crisi emolitiche acute possono essere scatenate dalla ingestione di fave, da infezioni, o dalla assunzione di alcuni farmaci.

- Ittero neonatale grave e/o protratto.

- Anemia emolitica acuta.

La crisi emolitica acuta può essere causata dalla ingestione di fave (da cui *favismo*), dall'assunzione di farmaci (vedi elenco), da episodi infettivi, sia batterici sia virali e da cheto-acidosi diabetica. Le crisi emolitiche acute particolarmente gravi e rapide possono causare insufficienza renale acuta (molto rara nel bambino).

- Anemia Emolitica Cronica Non Sferocitica (conosciuta con l'acronimo CNSHA). È una forma rara di enzimopenia G6PD (quasi esclusivamente maschi). Le varianti che la causano sono dette di Classe I (vedi anche Cappellini

MD et al. Lancet 2008).



MANIFESTAZIONI CLINICHE

- Dovunque le fave sono un cibo comune la manifestazione più frequente della enzimopenia G6PD è la crisi emolitica scatenata dalla ingestione di fave, detta *favismo*. L'inalazione del polline delle fave in fiore non causa favismo: pertanto, non è basato su alcuna evidenza scientifica il divieto di coltivare fave nelle vicinanze di centri abitati o nei pressi del domicilio di soggetti G6PD carenti.
- Il rischio di G6PD carenza esiste non solo per maschi emizigoti ma anche per femmine eterozigoti. In queste, in media, la gravità della crisi emolitica è minore; ma in alcune il favismo può essere grave come nei maschi emizigoti (vedi sezione Trasmissione genotipi-fenotipi).
- La crisi emolitica da fave o da farmaci è fortemente dose-dipendente. Pertanto, non avviene obbligatoriamente dopo ogni ingestione. D'altro canto, non aver mai avuto crisi emolitiche non determina una riduzione del rischio che ciò possa poi aver luogo a qualunque età.



FARMACI E SOSTANZE DA EVITARE NEI PAZIENTI CON CARENZA DI G6PD (Favismo)

*ANALGESICI - ANTIFIAMMATORI
NON STEROIDEI*

*ANTIBATTERICI-
ANTIBIOTICI*

*SULFAMIDICI E
SULFONI*

ANTIELMINTICI

ANTIMALARICI

RASBURICASI

MISCELLANEA

ALIMENTI

Sono qui riportati i farmaci, le sostanze e gli alimenti per le quali è descritto **con certezza nella letteratura scientifica un effetto emolitico significativo nei soggetti affetti da deficit di G6PD senza emolisi cronica.**

I farmaci che non compaiono nella lista, con ogni probabilità possono essere somministrati senza rischio a dosi terapeutiche, esclusi quelli che possono avere azione emolitica anche nei soggetti non G6PD carenti.



ANALGESICI - ANTIFIAMMATORI NON STEROIDEI

- **Acetanilide:** categoria FANS-analgesico
- **Fenazopiridina:** categoria analgesico (es. uso sindromi dolorose del tratto urinario)

L'Acido acetil-salicilico, ASA. L'Acido acetil-salicilico può avere effetto emolitico ad alte dosi. L'ASA può essere somministrato alle normali dosi terapeutiche



ANTIBATTERICI- ANTIBIOTICI

- **Chinolonici:** I chinolonici sono stati segnalati come causa di emolisi anche in soggetti non carenti di G6PD, per cui si raccomanda un impiego giustificato dal quadro clinico ed un attento follow-up.
- **Nitrofurani:** batteriostatici-battericidi.
- **Nitrofurantoina:** batteriostatico-battericida utilizzato nelle infezione delle vie urinarie.
- **Nitrofurazone:** batteriostatico.



SULFAMIDICI E SULFONI

Ampia documentazione indica che l'associazione **Trimetoprim-sulfametossazolo** può essere somministrata

- **Dapsone:** sulfone attivo – batteriostatico.
- **Sulfapiridina:** batteriostatico.
- **Sulfadimidina:** batteriostatico.
- **Sulfafurazone:** batteriostatico.
- **Sulfoxone:** batteriostatico.



ANTIELMINTICI

- **Beta-naftolo**

- **Niridazolo**



TERAPIA E PROFILASSI DELLA MALARIA

- **Primachina**

A. *Prevenzione delle ricadute di P vivax.* Nei soggetti enzimopenici con variante G6PD African A- la primachina può essere somministrata a dosaggio ridotto, 15 mg/die o 45 mg due volte alla settimana sotto sorveglianza. B. *Eliminazione dei gametociti di P falciparum.* Dopo trattamento standard con artemisinina combinata viene raccomandata una **singola dose** di primachina di 25 mg, non pericolosa per soggetti G6PD enzimopenici: pertanto per questo uso della primachina il dosaggio della G6PD non è obbligatorio.

- **Mefloquina Cloridrato:** non scatena crisi emolitiche in soggetti G6PD carenti, e può pertanto essere utilizzata.
- **Cloroquina:** La Cloroquina in monoterapia non causa crisi emolitiche in soggetti G6PD carenti. Tuttavia va utilizzata con cautela in associazione ad altri farmaci con possibili effetti emolitici.
- **Mepacrina:** non esistono evidenze che controindichino l'uso questo farmaco alle normali dosi terapeutiche.



LISTA
FARMACI



RASBURICASI

- **Questo farmaco consiste nell'enzima uricasi, che degrada l'acido urico producendo al tempo stesso quantità stechiometriche di H_2O_2 , cioè uno dei più potenti agenti ossidanti noti: pertanto, assai tossico per soggetti G6PD enzimopenici.**
- **La rasburicasi è usata soprattutto in oncologia per controllare l'iperuricemia nella *tumor lysis syndrome*.**
- **La rasburicasi è usata anche in neonati con *kidney injury*: prima di tale uso il test della G6PD dovrebbe essere reso obbligatorio, poiché vi sono stati casi mortali in neonati G6PD enzimopenici**



VARIE- MISCELLANEA

- **Acetilfenilidrazina**
- **Blu di Metilene**
- **Blu di Toluidina**
- **Dimercaprol (BAL)**
- **Sodio dimercaptosulphonato**
- **Fenilidrazina**
- **Naftalina (anche per inalazione)**



ALIMENTI ⁶

FAVE (*Vicia faba major*)

- L'ingestione di fave è la causa più frequente di crisi emolitiche (***favismo***) in soggetti G6PD enzimopenici.
- Nella maggior parte dei casi sono *fave fresche crude* a causare il favismo. Tuttavia, fave cotte, e anche fave secche cotte possono causare favismo.
- L'attacco di favismo e la sua gravità dipende fortemente dalla quantità di fave ingerite (in rapporto al peso corporeo): questo è uno dei motivi per cui il favismo si ha soprattutto nei bambini.
- Le sostanze chimiche responsabili sono i glicosidi vicina e convicina: questi sono presenti ad alta concentrazione (fino a 2% del peso secco) nelle fave, ma la loro concentrazione è assai variabile in diversi ceppi di fave.
- Cibi che contengono farine di fave (es. certe merendine e gelati) sono potenziali cause di favismo

NB: Tutti i legumi altri da fave **NON** contengono vicina e convicina e **NON** causano crisi emolitiche. I soggetti G6PD enzimopenici **POSSONO** quindi assumere legumi come piselli, fagioli, fagiolini, ceci o soia.

Il polline delle piante di fave (o la presenza nelle vicinanze di coltivazioni di fave) NON causa crisi emolitiche.



Domande frequenti

PERIODO NEONATALE	ESAMI RADIOLOGICI
ARRUOLAMENTO FORZE ARMATE	DONAZIONI DI SANGUE E CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE
ESENZIONE	TATUAGGI
ATTIVITA' SPORTIVA	ANESTESIA
VACCINAZIONI	<i>ANTIBLASTICI</i>



PERIODO NEONATALE

- **CARENZA DI G6PD E ALLATTAMENTO MATERNO**

Durante l'allattamento la madre di neonato enzimopenico non deve mangiare fave, perché il lattante potrebbe andare incontro a crisi emolitica.

- **CARENZA DI G6PD E VITAMINA K**

I neonati G6PD carenti, anche prematuri, possono effettuare la profilassi della malattia emorragica del neonato con le stesse modalità dei neonati non carenti



Donazione di Sangue e Cellule Staminali ematopoietiche

- **Non vi sono normative nazionali o internazionali che facciano escludere donatori G6PD enzimopenici.**
- **Nelle aree ad elevata prevalenza di enzimopenia G6PD, unità di sangue G6PD enzimopenico sono usate correntemente e non vi sono evidenze di eventi avversi.**
- **È certamente sconsigliabile usare sangue G6PD enzimopenico per la exsanguino-trasfusione di neonati enzimopenici.**
- **In altri casi l'eventuale esclusione di sangue G6PD enzimopenico è demandata alla discrezione dei singoli Centri Trasfusionali**
- **Il portatore di Enzimopenia G6PD può essere donatore di Cellule Staminali Ematopoietiche non essendo state segnalate problematiche conseguenti alla donazione. Il ricevente deve essere informato riguardo alla acquisizione della Enzimopenia G6PD. Come in tutte le situazioni di stress una appropriata sorveglianza del donatore e del paziente deve essere instaurata**



DOMANDE
FREQUENTI



ARRUOLAMENTO NELLE FORZE ARMATE

Una commissione tecnico-scientifica del ministero ha stabilito che i G6PD carenti con attività di G6PD superiore al 30%, se maschi, e al 70%, se femmine, sono idonei al servizio militare incondizionato. Quelli con attività inferiore a questi valori sono idonei, ma con alcune limitazioni (si rimanda al sito delle forze armate).



DOMANDE
FREQUENTI



DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Nessuna segnalazione per quanto riguarda qualsiasi tipo di mezzo di contrasto



DOMANDE
FREQUENTI



ANESTESIA

Nessuna segnalazione per quanto riguarda qualsiasi tipo di anestetico



DOMANDE
FREQUENTI



TATUAGGI

Nessuna delle sostanze che compongono i colori per tatuaggi è stata associata a crisi emolitiche.

Il Lawsons, sostanza presente nel Hennè usato a scopo cosmetico, viene assorbito attraverso la cute e può causare in soggetti G6PD carenti crisi emolitiche anche gravi



ATTIVITÀ SPORTIVA

- Il deficit di G6PD è presente anche nei miociti. Pur esistendo segnalazioni di mioglobinuria in pazienti G6PD carenti, test di confronto tra soggetti G6PD enzimopenici e G6PD normali sottoposti ad una serie di esercizi fisici strenui, con torsione muscolare isometrica, tali da causare un certo danno muscolare, non ha evidenziato differenze tra i due gruppi di soggetti nei molti parametri studiati. Inoltre un maratoneta, dopo una lunga carriera si è scoperto G6PD enzimopenico.
- Al momento attuale non ci sono quindi motivi di limitare l'attività sportiva di soggetti G6PD enzimopenici.



DOMANDE
FREQUENTI



VACCINAZIONI

Nessuna segnalazione di eventi avversi correlabili a Enzimopenia G6PD a seguito di vaccinazioni



DOMANDE
FREQUENTI



ANTIBLASTICI

Non sono segnalati eventi emolitici da farmaci antiblastici.

L'Enzimopatia G6PD non deve in nessun modo influenzare la prima scelta terapeutica (mono o polichemioterapia) indicata da linee guida con l'appropriata sorveglianza che normalmente si applica in questi casi di forte stress citotossico.

ANTIBLASTICI

Non sono segnalati eventi emolitici da farmaci antiblastici.

L'Enzimopatia G6PD non deve in nessun modo influenzare la prima scelta terapeutica (mono o polichemioterapia) indicata da linee guida con l'appropriata sorveglianza che normalmente si applica in questi casi di forte stress citotossico.



GENOTIPI E FENOTIPI

- Nelle femmine, ad uno stadio precoce della vita embrionale, ha luogo il fenomeno della inattivazione del cromosoma X (detto anche *lyonizzazione*). Ciò significa che in ogni cellula somatica uno dei due X viene inattivato mentre l'altro resta attivo. Nelle femmine eterozigoti per un gene *G6PD* mutante vi saranno perciò due tipi cellulari: un tipo con il gene *G6PD* normale sull'X attivo (perciò G6PD normale) e un tipo con il gene *G6PD* mutante sull'X attivo (perciò G6PD carente o enzimopenica).
- L'inattivazione dell'X avviene a caso: perciò il numero di cellule nella quali l'uno o l'altro X viene inattivato è variabile. Nella discendenza di ogni cellula l'inattivazione viene fedelmente conservata: perciò in una femmina eterozigote adulta potrà esservi un numero circa uguale di cellule G6PD normali e cellule G6PD carenti; in un'altra eterozigote potrà esservi un eccesso di cellule G6PD normali, e in un'altra ancora un eccesso di cellule G6PD carenti.
- Risulta chiaro da quanto sopra che nelle femmine eterozigoti il genotipo **NON** predice il fenotipo. Lo stesso genotipo può dare G6PD (quasi) normale, o enzimopenia G6PD, o qualunque attività intermedia.



SCHEMI EREDITARI



SCHEMI EREDITARI

PADRE G6PD NORMALE– MADRE G6PD NORMALE

PADRE G6PD NORMALE– MADRE G6PD ETEROZIGOTE

PADRE G6PD NORMALE– MADRE G6PD ENZIMOPENICA OMOZIGOTE

PADRE G6PD ENZIMOPENICO – MADRE G6PD NORMALE

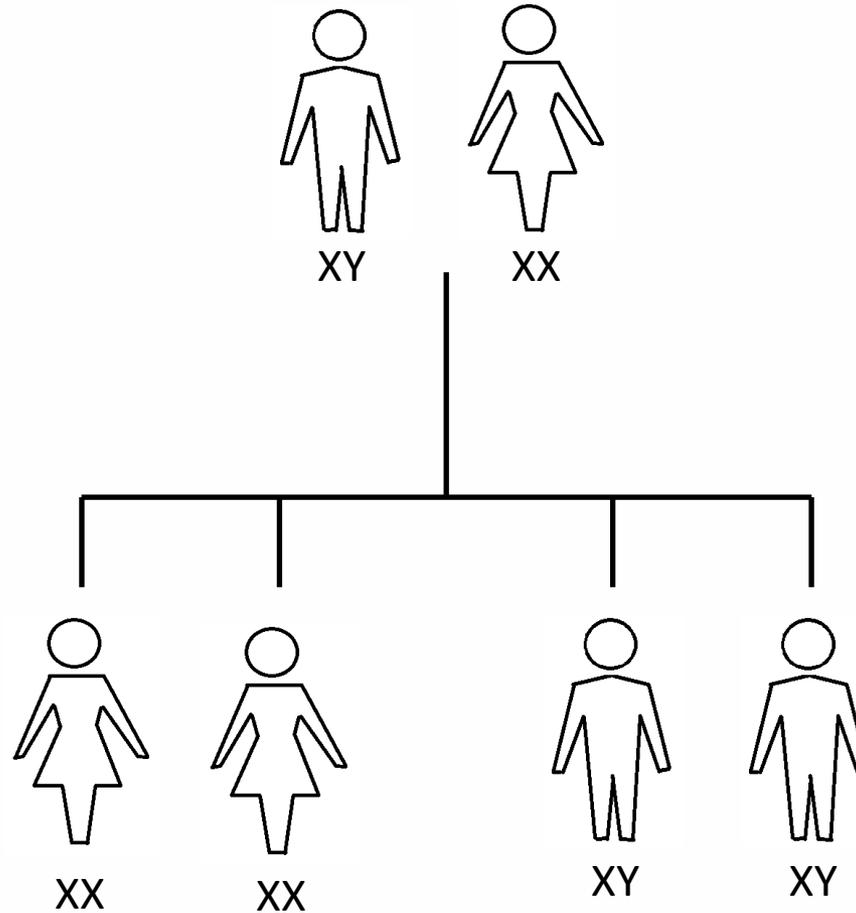
PADRE G6PD ENZIMOPENICO– MADRE G6PD ETEROZIGOTE

PADRE G6PD ENZIMOPENICO– MADRE G6PD ENZIMOPENICA OMOZIGOTE





PADRE G6PD NORMALE – MADRE G6PD NORMALE



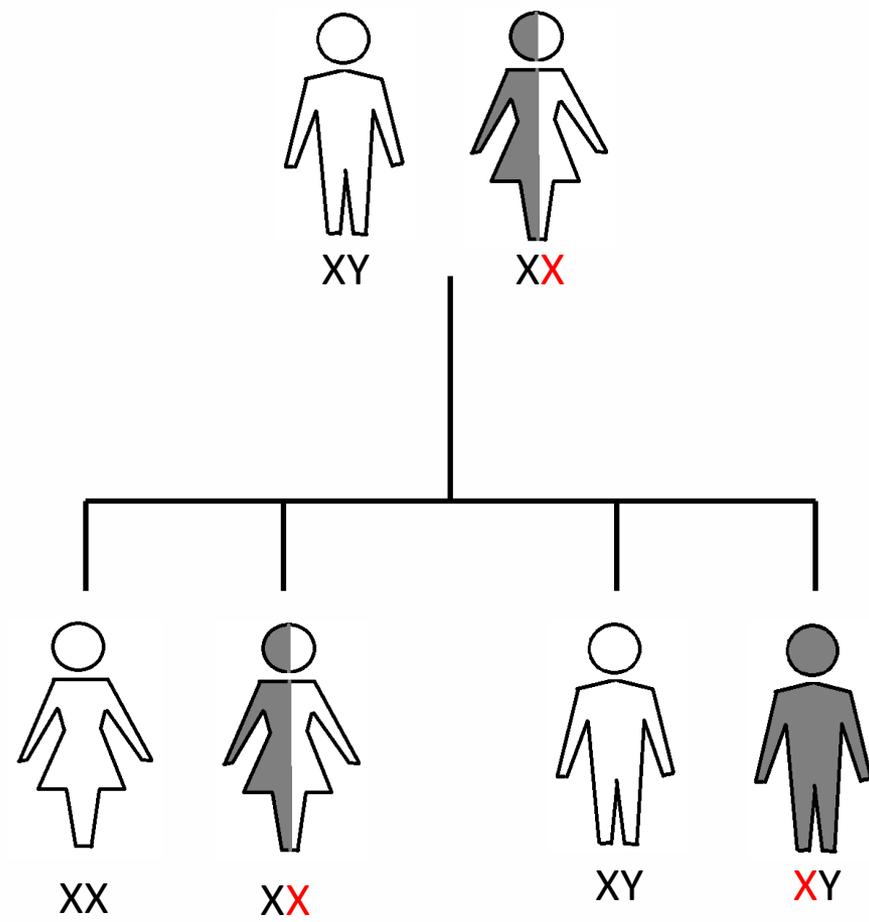
Tutti i figli, sia i maschi che le femmine, sono esenti dal difetto genetico





PADRE G6PD NORMALE – MADRE G6PD ETEROZIGOTE

a cura di Alessandra Rocca



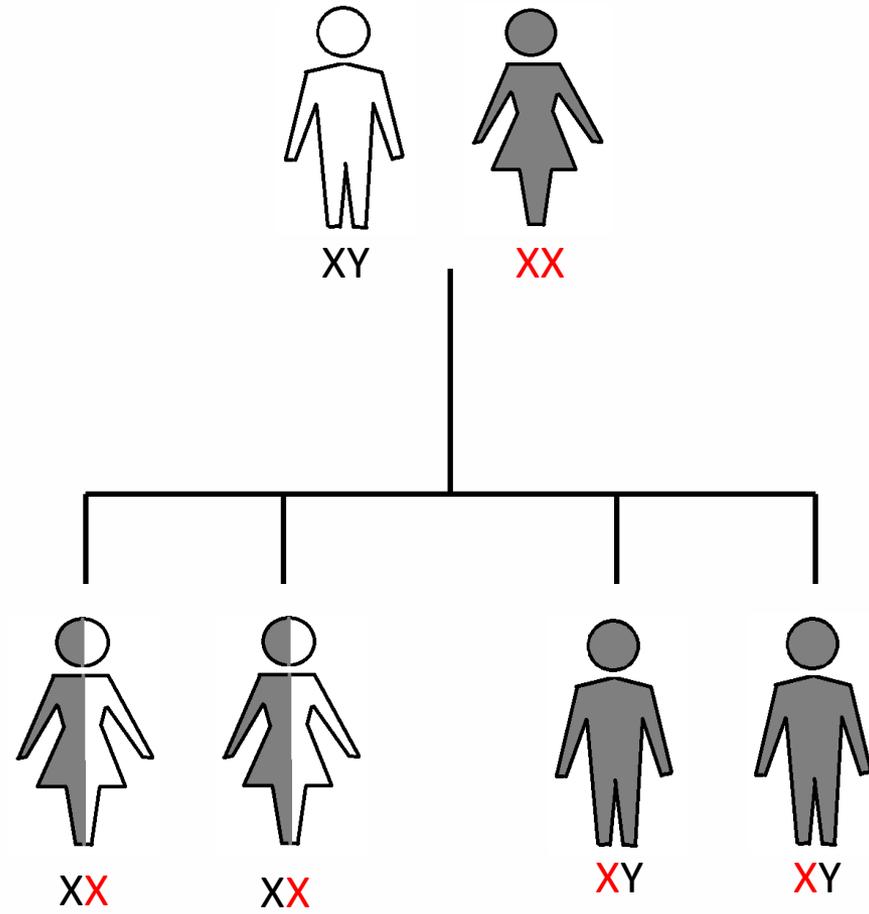
*** Le figlie femmine hanno il 50% di probabilità di non avere enzimopenia G6PD e il 50% di probabilità di essere eterozigoti per enzimopenia G6PD**

*** I figli maschi hanno il 50% di probabilità di non avere enzimopenia G6PD e il 50% di probabilità di essere G6PD enzimopenici**





PADRE G6PD NORMALE- MADRE G6PD ENZIMOPENICA OMOZIGOTE

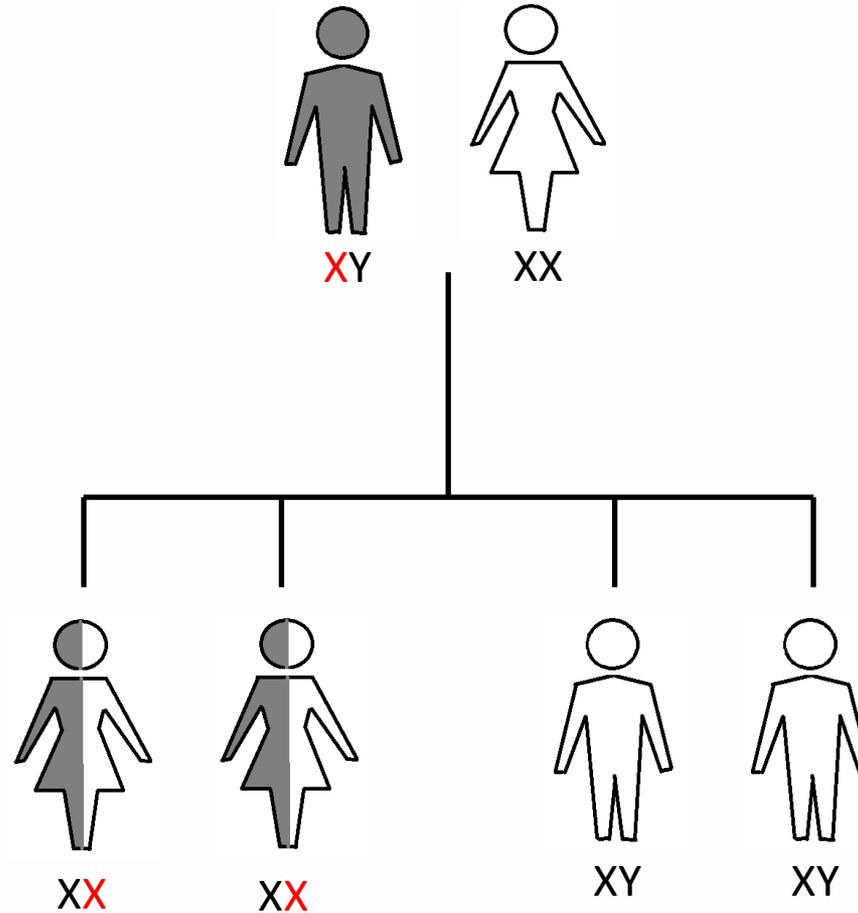


- * Tutte le figlie femmine sono eterozigoti
- * Tutti i figli maschi sono G6PD enzimopenici



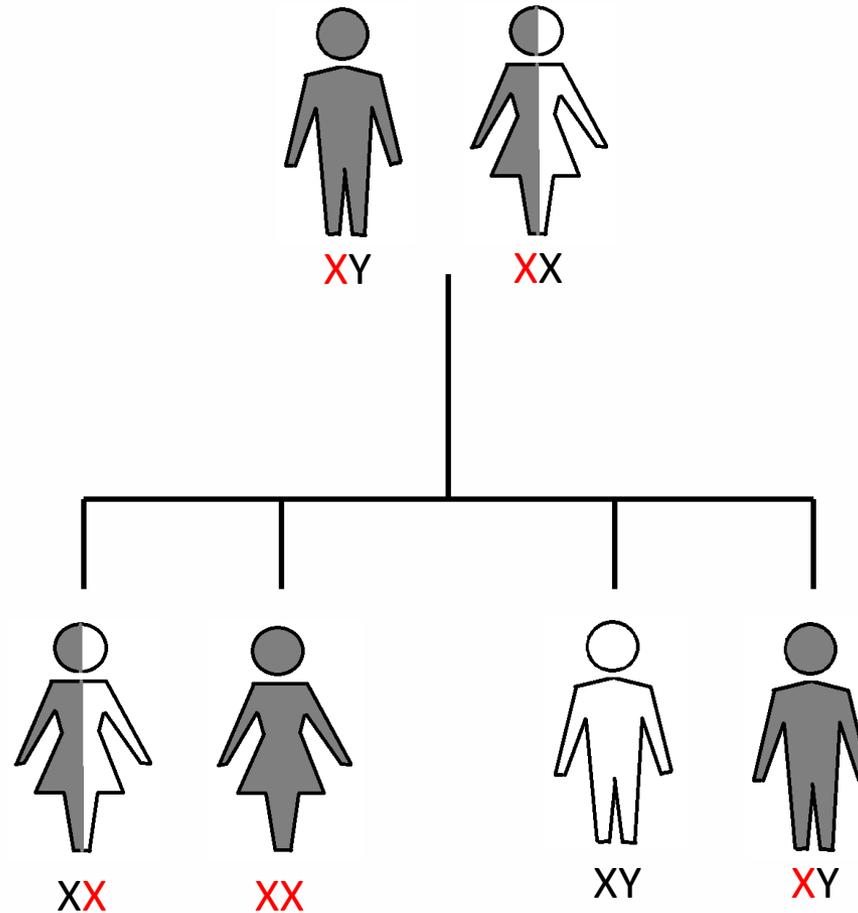


PADRE G6PD ENZIMOPENICO – MADRE G6PD NORMALE



- * Tutte le figlie femmine sono eterozigoti
- * Tutti i figli maschi non hanno enzimopenia G6PD

PADRE G6PD ENZIMOPENICO– MADRE G6PD ETEROZIGOTE

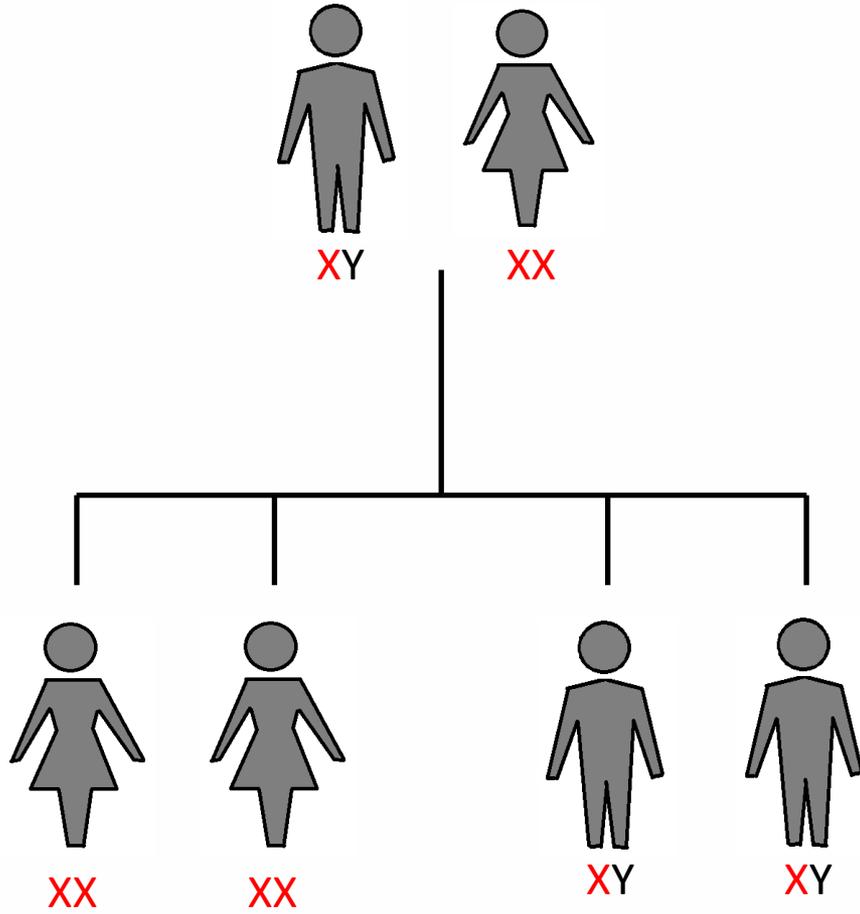


* Le figlie femmine hanno il 50% di probabilità di essere eterozigoti e il 50% di probabilità di essere omozigoti per enzimopenia G6PD

* I figli maschi hanno il 50% di probabilità di avere enzimopenia G6PD e il 50% di non averla



PADRE G6PD ENZIMOPENICO– MADRE G6PD ENZIMOPENICA OMOZIGOTE



Tutti i figli, sia i maschi che le femmine, sono enzimopenici



DIAGNOSI ENZIMOPENIA G6PD

- La diagnosi definitiva deve normalmente essere basata sulla misurazione biochimica della attività enzimatica G6PD nei globuli rossi.
- Nei maschi, purchè non sia in corso una crisi emolitica, un test di screening quale il *fluorescent spot test*, è pure attendibile.
- In Italia la mutazione predominante è quella detta G6PD Mediterranea anche se sono state descritte altre mutazioni per G6PD (vedi Minucci A et al 2012). Il test molecolare deve essere richiesto dallo specialista di settore quando appropriato.



DETERMINAZIONE ATTIVITA' ENZIMATICA

- La metodica classica* consiste nel dosaggio spettrofotometrico della attività G6PD di un emolizzato, basato sulla velocità di formazione di NADPH, che deve essere lineare per un periodo di 10 minuti. Sullo stesso emolizzato viene dosata l'emoglobina (Hb), e la attività viene espressa in IU/G Hb. **I valori normali a 30°C sono 7-10 IU/G Hb.** Nel corso di una crisi emolitica, o in caso di aumento dei reticolociti o dei leucociti, i valori possono essere aumentati fino ad arrivare a valori nell'ambito della norma.
- Nei maschi, purchè non sia in corso una crisi emolitica, un test di screening quale il *fluorescent spot test*, è pure attendibile.
- *Alcuni laboratori preferiscono basarsi sul rapporto tra attività G6PD e attività di un altro enzima eritrocitario, ad esempio la 6PGD.



DIAGNOSI ENZIMOPENIA G6PD

I valori normali sono 7-10 IU/G Hb.

Nei maschi enzimopenici l'attività è di solito al di sotto di 2, ma può essere aumentata, ed arrivare a valori nell'ambito della norma nel corso di una crisi emolitica, o se per qualunque motivo sono aumentati i reticolociti o i leucociti

Per i soggetti femminili, l'interpretazione del risultato è più complessa che per quelli maschili.

Nelle femmine:

- Se l'attività è sopra a 7 si può parlare di G6PD normale.
- Se l'attività è sotto a 2 si può parlare di enzimopenia G6PD, probabilmente omozigote.**
- Se l'attività è tra 2 e 7 si può dire G6PD intermedia, o enzimopenia parziale, probabilmente eterozigote.**

•Va aggiunto che una eterozigote può avere qualunque valore, anche sopra a 7 o sotto a 2.



REFERTO

Il referto deve contenere il risultato della misurazione dell'enzima, i valori di riferimento e l'interpretazione dell'esame e, nel caso di positività o risultato dubbio, deve essere seguito da una consulenza con lo specialista di settore comprensiva della consegna della lista aggiornata delle sostanze da evitare.



ESENZIONE TICKET

L'ultima revisioni del 2017 dei livelli minimi assistenziali (LEA) ha escluso il deficit di G6PD dalle situazioni aventi diritto ad esenzione

Per le VARIANTI DI CLASSE 1°: in corso richiesta da parte di SITE per revisione



BIBLIOGRAFIA

1. Beutler E. **Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective.** Blood. 2008 Jan 1;111(1):16-24. PubMed PMID: 18156501.
2. Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. **Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency.** Hematol Oncol Clin North Am. 2016 Apr;30(2):373-93. doi: 10.1016/j.hoc.2015.11.006. Review. PubMed PMID: 27040960.
3. Beutler E. **G6PD deficiency.** Blood. 1994 Dec 1;84(11):3613-36. Review. PubMed PMID: 7949118.
4. Luzzatto L, Mehta A, Meloni T. **Haemoglobinuria and haptoglobin in G6PD deficiency.** Br J Haematol. 1995 Oct;91(2):511-2. PubMed PMID: 8547103.
5. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, Beig S, Berkovitch M. **Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review.** Drug Saf. 2010 Sep 1;33(9):713-26. doi: 10.2165/11536520-000000000-00000. Review. PubMed PMID: 20701405.
6. Ministero della salute. **Crisi Emolitiche in Soggetti Affetti da Deficit di G6PDH e Inalazione di Pollini di Fave.** Parere n. 9 del 19/11/2012.
7. Cappellini MD, Fiorelli G. **Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.** The Lancet 371: 64-74; 2008
8. Minucci A et. Al. Glucose-6 phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: review of the old and update of new mutations. Blood Cells, Mol Dis 48: 154-165, 2012
9. Notaro R & Luzzatto L. Human mutations in glucose 6 phosphate dehydrogenase reflect evolutionary history. The FASEB J 14: 485-494, 2000
10. Luzzatto L & Arese P. Favism and Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. New England J Medicine 378: 60-71, 2018
11. Pilo F, Baronciani D, Depau C, Targhetta C et al Safety of hematopoietic stem cell donatio in glucose 6 phosphate dehydrogenase-deficient donors. Bone Marrow Transplant. 2013 Jan; 48(1): 36-9

