



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA VETERINARIA, DELLA SICUREZZA ALIMENTARE E
DEGLI ORGANI COLLEGIALI PER LA TUTELA DELLA SALUTE
DIREZIONE GENERALE DEGLI ORGANI COLLEGIALI PER LA TUTELA DELLA SALUTE
Uff. IV ex-SNVR

COMITATO NAZIONALE PER LA SICUREZZA ALIMENTARE

PARERE N. 9 DEL 19/11/2012

Problematiche relative al favismo

Vista la richiesta di parere inoltrata dalla Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione - Prot. 0025253-P-12/07/2012 - esaminata nel corso della riunione del Comitato nazionale per la sicurezza alimentare del 17 settembre 2012, con la quale è stato chiesto, su sollecito del comune di Calascibetta, di "*verificare se negli ultimi anni sono intervenuti elementi a carattere medico-scientifico tali da dimostrare che anche le inalazioni di pollini di fave e piselli possano essere considerati fattori scatenanti di crisi emolitiche*".

Vista l'ordinanza n. 17 del 27 febbraio 2012 del Comune di Calascibetta con cui sono state delimitate le aree di divieto di coltivazione di fave e piselli, per la prevenzione degli effetti del favismo;

Visto il parere espresso nel 2008 dalla Commissione unica per la dietetica e la nutrizione (CUDN), allegato al verbale della riunione della medesima del 18 giugno 2008, recante le seguenti conclusioni:

- l'ingestione di piselli e fagiolini, o l'inalazione di loro pollini, non possono essere considerate fattore scatenante di crisi emolitiche, quali quelle riconducibili al favismo;
- il favismo, che si caratterizza per un deficit dell'enzima G6PD, può provocare con un meccanismo non ancora del tutto chiarito crisi emolitiche collegate all'ingestione di sostanze presenti nelle fave, in particolare vicina e convicina, beta-glucosidi della pirimidina, ma tali sostanze presenti nei cotiledoni della fava non sono presenti nei fiori e non sono volatili;
- l'inalazione di polline nei campi di fave in fiore può provocare malessere nei soggetti esposti affetti da deficit di G6PD, ma non ci sono prove sufficienti a correlare l'inalazione di polline con lo scatenamento delle crisi emolitiche ;
- non tutti i soggetti affetti da deficit di G6PD presentano episodi conclamati di favismo dopo ingestione di fave;

Vista la relazione del Prof. Gian Vincenzo Zuccotti, nominato relatore nel corso della seduta del 17 settembre 2012, in cui vengono illustrati i risultati di tre studi condotti nel 1979, 1983 e 2009 da cui si evince che: *“Le rare segnalazioni esistenti non sono tuttavia sufficienti per poter ragionevolmente correlare lo scatenamento di una crisi emolitica all’inalazione di pollini di fave”*;

Considerato che la letteratura medico-scientifica dal 2008 ad oggi non riporta nuove evidenze significative relative all’esistenza di una correlazione tra l’esposizione a pollini di fave e piselli e l’insorgenza di emolisi acuta in soggetti affetti da favismo;

Il Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare:

RITIENE

che attualmente non vi siano evidenze sufficienti per poter affermare che esista una correlazione tra l’esposizione a pollini di fave e piselli e l’insorgere di crisi emolitiche acute in soggetti affetti da deficit di G6PD.

IL SEGRETARIO
Direttore dell’Ufficio IV ex- SNVR
D.ssa Rossana Valentini

IL PRESIDENTE DEL CNSA
Prof. Ferdinando Romano

VISTO
IL DIRETTORE GENERALE DGOCTS
Dr. Giuseppe Viggiano



Ministero della Salute

CRISI EMOLITICHE IN SOGGETTI AFFETTI DA DEFICIT DI G6PDH E INALAZIONE DI POLLINI DI FAVE

Prof. Gian Vincenzo Zuccotti
Professore Ordinario in Pediatria
Università degli Studi di Milano

Il glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH) è un enzima citoplasmatico ubiquitario, fondamentale per la produzione di nicotinammide-adenina dinucleotide fosfato (NADPH) attraverso la via dei pentoso-fosfati. Il NADPH è a sua volta necessario per convertire il glutatione ossidato in glutatione ridotto, che svolge un'importante azione antiossidante a livello del globulo rosso. Il deficit di G6PDH è la più comune enzimopatia umana; la sintesi dell'enzima è determinata da un gene localizzato sul cromosoma X e il deficit si trasmette pertanto con un'ereditarietà legata al sesso, con interessamento prevalente dei maschi emizigoti e delle femmine omozigoti. I soggetti con deficit di G6PDH non possono mantenere un adeguato livello di glutatione ridotto nelle emazie e vanno incontro a crisi emolitiche scatenate da reazioni ossidative a loro volte legate a infezioni, assunzione di alcuni farmaci o ingestione di fave. Il quadro clinico più comune è un'anemia emolitica a carattere episodico. Proprio perché la crisi emolitica è possibilmente scatenata anche dall'ingestione di fave, il deficit di G6PDH viene anche denominato "favismo". Il favismo è più comune nei soggetti con attività enzimatica residua inferiore al 10% e si riscontra con maggiore frequenza in alcune popolazioni di origine asiatica o del bacino del Mediterraneo.

L'ingestione di alcune sostanze presenti nelle fave, in particolare i beta-glucosidi della pirimidina vicina e convicina, può scatenare crisi emolitiche con manifestazioni cliniche di entità variabile. Non tutti i soggetti affetti da deficit di G6PDH manifestano episodi emolitici conclamati e la concomitanza di altri fattori, quali ad esempio il livello di attività enzimatica, le caratteristiche metaboliche individuali, lo stato di salute generale o la quantità di fave ingerite, possono avere un ruolo rilevante nel determinare la gravità della sintomatologia. Il deficit di G6PDH è infatti una causa necessaria ma non sufficiente delle crisi faviche, se si considera inoltre che uno stesso individuo può mostrare una sensibilità alle fave anche molto variabile in epoche diverse della sua vita. La maggior parte degli episodi di favismo è stata segnalata in individui con deficit enzimatico

grave associato alla presenza di varianti della II classe, soprattutto la Mediterranea. I bambini con deficit di G6PDH sembrano essere maggiormente soggetti a crisi faviche rispetto agli adulti affetti, probabilmente per la relativa maggiore esposizione correlata alla minore superficie corporea. Oltre alla quantità di fave ingerita, anche gli eventuali trattamenti a cui queste siano state sottoposte può spiegare la diversa gravità della sintomatologia: le fave fresche sono più dannose rispetto a quelle trattate (ad esempio rispetto alle fave sottoposte a cottura). Infine, il grado di maturazione delle fave potrebbe correlarsi all'entità della crisi emolitica, considerato il fatto che i glucosidi sono più concentrati nelle fave meno mature.

I beta-glucosidi della pirimidina vicina e convicina sono presenti nei cotiledoni delle fave e non sono presenti invece nei fiori: non sono pertanto sostanze volatili. Sebbene l'inalazione di pollini di fave sia stata correlata all'insorgenza di generico malessere in soggetti con deficit di G6PDH, è molto poco probabile che una vera e propria crisi emolitica possa essere scatenata dalla semplice inalazione di pollini di fave in fiore. Non vi sono in letteratura evidenze consistenti che correlino l'esposizione a pollini di fave con lo scatenamento di crisi emolitiche in soggetti con deficit di G6PDH.

Nel 1979, uno studio condotto in Sicilia su 270 soggetti con deficit di G6PDH ha messo in evidenza come nella grande maggioranza dei casi l'ingestione di fave sia correlata allo scatenamento di crisi emolitiche, che solo occasionalmente sono state possibilmente messe in relazione con l'esposizione a pollini di fave. Nel 1983, in un ampio studio che ha considerato le cause scatenanti di crisi emolitiche in 948 soggetti affetti di deficit di G6PDH nel Nord della Sardegna in un periodo osservazione di 14 anni, non è stata segnalata alcuna crisi attribuita all'esposizione a pollini di fave. Molto più recentemente, uno studio del 2009 che ha considerato i fattori precipitanti le crisi emolitiche in 258 soggetti in età pediatrica ha evidenziato un solo caso di crisi emolitica possibilmente correlato all'esposizione a pollini di fave.

Le rare segnalazioni esistenti non sono tuttavia sufficienti per poter ragionevolmente correlare lo scatenamento di una crisi emolitica all'inalazione di pollini di fave. Non vi sono attualmente le necessarie evidenze scientifiche per poter affermare l'esistenza di tale correlazione.

BIBLIOGRAFIA:

Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994;74:3613-3636

Gaetani GF, Parker JC, Kirkman HN. 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. Nati. Acad. Sci.* 1974;71: 3584 – 3587

Persico MG, Viglietto G, Martini G, et al. Isolation of human glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) cDNA clones: primary structure of the protein and unusual 5' non-coding region. *Nucleic Acids Res.* 1986;14: 2511- 2522.

WHO WORKING GROUP. 1989. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bulletin of World Health Organization 67 (I): 601-611.

Luzzato L, Metha A. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. R.Scriber, A.L. Beaudet, W.S. Sly & D. Vale (Eds). McGraw-Hill Book Co., NEW York 1995;3367-3399.

Salvati AM, Maffi D, Caforio MP, et al. Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi: fattori di emolisi. Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN 99/19. ISSN1123-3117.

Schiliro G, Russo A, Curreri R, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Sicily. Incidence, biochemical characteristics and clinical implications. Clin Genet. 1979;15:183-8.

Meloni T, Forteleoni G, Dore A, Cuttillo S. Favism and hemolytic anemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient subjects in North Sardinia. Acta Haematol. 1983;70:83-90.

Al-Azzam SI, Al-Ajlani MJ, Al-Khaeeb T, et al. An audit of the precipitating factors for haemolytic crisis among glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient paediatric patients. J Med Screen 2009;16:167-169.

Prot:

Cagliari

Spett. Comune di Sestu
Alla ca del Resp.Settore Pubblica Istruzione
PEC: protocollo.sestu@pec.it**Oggetto:** Approvazione menù dieta differenziata per **G6PD carenza (Favismo)**

In riferimento alla vs richiesta per le vie brevi, si comunica che, riguardo i **bambini affetti da G6PD carenza (Favismo)**, frequentanti la mensa scolastica di tutte le scuole del Comune di Sestu, **si deve garantire un menù privo di fave, fresche o secche, crude o cotte, e tutti gli alimenti che le contengono, particolare attenzione andrà posta per tutte le minestre di legumi misti, minestrone, passati di verdure.**

A corredo dell'indicazione suddetta, si trasmette un estratto dalle "Linee Guida Regionali (Regione Sardegna determinazione 1567 del 05/12/2016)" e si allega il "**Parere n° 9 del 19 novembre 2012 del il Comitato Nazionale della Sicurezza Alimentare del Ministero della Salute.**"

Deficit dell'enzima G6PD (più conosciuto come favismo)

Il deficit di G6PDH è la più comune enzimopatia umana di cui esistono circa 200 varianti. La sintesi dell'enzima G6PDH (glucosio-6-fosfato-deidrogenasi) normalmente presente nei globuli rossi, è determinata da un gene localizzato sul cromosoma X, pertanto il deficit si trasmette con un'ereditarietà legata al sesso, esprimendosi prevalentemente nei maschi emizigoti o nelle femmine omozigoti. La frequenza è elevata soprattutto in Africa, in alcune zone del Sud Est Asiatico e nel bacino mediterraneo, dove in alcune regioni (Grecia, Sardegna) raggiunge una frequenza variabile dal 4 al 30%. I soggetti con difetto di G6PDH (la variante Mediterranea è la più frequente in Sardegna) in condizioni normali sono asintomatici. In carenza di questo enzima, a seguito di ingestione di fave o di alcuni farmaci cosiddetti ossidanti, o in corso di alcune infezioni, si può avere una rapida distruzione dei globuli rossi con conseguente anemia e ittero (colore giallastro delle sclere e della cute), emissione di urine scure, a volte dolore lombare (crisi emolitica acuta). Il favismo è propriamente una crisi emolitica acuta provocata dall'ingestione di fave. La crisi si manifesta in genere 12-24 ore dopo aver mangiato le fave o aver ingerito i farmaci indicati negli appositi elenchi pubblicati dall'Istituto Superiore di Sanità. In alcuni casi, l'anemizzazione è rapida (poche ore) e grave, e può anche mettere in pericolo la vita del paziente. Riguardo alla credenza sul divieto di consumare alcuni tipi di legumi in caso di G6PD carenza, il Comitato Nazionale della Sicurezza Alimentare del Ministero della Salute nel parere n° 9 del 19 novembre 2012 (consultabile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1906_allegato.pdf), ha concluso che l'ingestione di piselli e fagiolini, o l'inalazione dei loro pollini, non possono essere considerate fattore scatenante di crisi emolitiche, quali quelle riconducibili a favismo.

Tanto si comunica per i provvedimenti di competenza.

Distinti saluti

Il Direttore del Servizio Igiene Alimenti e Nutrizione

Dott. Gian Mauro Vinci



G. Carta