

# Il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

## Un breve aggiornamento per una patologia antica

MATTEO BRAMUZZO<sup>1</sup>, SARA LEGA<sup>1</sup>, IRENE BRUNO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Trieste

<sup>2</sup>Malattie Metaboliche e Rare, Clinica Pediatrica, IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Trieste

*Solo in Sardegna e in Sicilia tutti i pediatri (e non solo loro) sanno cos'è il favismo: una malattia stagionale imprevedibile potenzialmente mortale; e sempre nelle isole, i neonatologi conoscono il minaccioso ittero grave da difetto di G6PD. Ma sardi, siciliani, pugliesi, abitano ormai in tutt'Italia, e l'emolisi da fave, o l'ittero da difetto di G6PD, possono colpire dappertutto.*

I primi richiami a quello che verrà poi individuato come deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) risalgono ai tempi degli antichi Greci, quando Pitagora ammoniva i suoi discepoli dall'assumere fave. Le ragioni di tale divieto affondano forse nell'etica più che nella medicina, ma è anche vero che molte leggi comunali vietavano già in tempi remoti la coltivazione di fave nei pressi dei centri abitati nel sospetto di "reazioni allergiche". Qualcosa, insomma, già si sapeva da molto tempo.

### CHE COS'È IL G6PD?

La glucosio-6-fosfato deidrogenasi è un enzima che catalizza la prima reazione nella via metabolica dei pentoso-fosfati; questa via, da un lato, fornisce gli zuccheri pentosi necessari alla sintesi degli acidi nucleici (DNA, RNA), dall'altro porta alla formazione di NADPH a partire da NADP, garantendo così alla cellula una riserva di molecole a potere riducente. Il NADPH, infatti, contrasta gli stress ossidativi ed è coinvolto nel ripristino del pool di glutazione in forma ridotta, un altro importante agente antiossidante (*Figura 1*)<sup>1</sup>. La glucosio-6-fosfato deidrogenasi è presente in tutti i tessuti, anche se non rappresenta l'unica via di riparazione del danno ossidativo; nei globuli rossi, che non contengono mitocondri,

### GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY

(*Medico e Bambino 2011;30:648-652*)

#### Key words

*G6PD deficiency, Favism, Haemolytic anaemia, Oxidative agents, Screening*

#### Summary

*Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is an X-linked inherited disorder and it is the most common enzymatic defect in the world. G6PD is an enzyme involved in the genesis of NADPH which preserves the cells from oxidative stress. G6PD deficiency is usually asymptomatic but can become clinically apparent as haemolytic crisis triggered by the ingestion of oxidative agents (foods or drugs) or infections. Neonatal jaundice or chronic non-spherocytic haemolytic anaemia may be other manifestations of the disease. The most effective management of G6PD deficiency is to prevent haemolysis by avoiding oxidative stress; blood transfusions may be required in case of severe haemolysis. Screening programmes are helpful in identifying susceptible patients and so in preventing severe haemolytic crisis.*

la via dei pentoso-fosfati è, invece, l'unica fonte di NADPH: la difesa delle emazie dai danni ossidativi è quindi interamente dipendente dalla funzione dell'enzima G6PD<sup>2</sup>.

### CHE COS'È IL DEFICIT DI G6PD?

È un difetto ereditario a trasmissione X-linked, provocato da mutazioni a carico del gene che codifica per l'enzima G6PD. Il gene è localizzato sul braccio lungo del cromosoma X (Xq28).

Sono state scoperte oltre 140 mutazioni, per lo più sostituzioni puntiformi, tutte a carico della sequenza codificante<sup>2</sup>, che possono determinare sia altera-

zioni qualitative che quantitative della molecola. Oltre alle mutazioni che conducono al difetto enzimatico, sono stati messi in luce diversi polimorfismi che hanno permesso l'identificazione di alcuni aplotipi i quali, tuttavia, rivestono un significato clinico marginale (ad esempio variante africana e variante mediterranea, così denominate per la rispettiva maggiore prevalenza).

Normalmente, in assenza di stress ossidativi, nei globuli rossi dei soggetti sani G6PD funziona al 2% delle proprie capacità<sup>3</sup>. I fenotipi con i quali le mutazioni possono esprimersi sono diversi e sono stati suddivisi in cinque gruppi a seconda dell'attività enzimatica residua e delle manifestazioni clini-

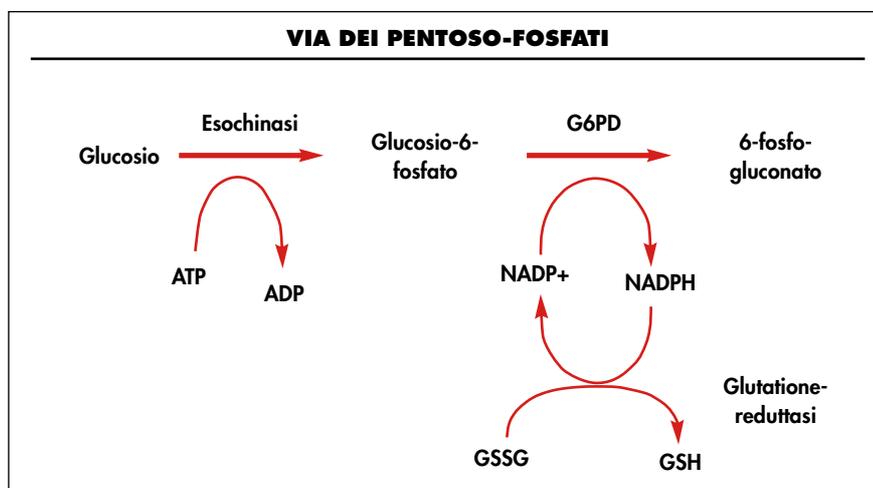


Figura 1. Via dei pentoso-fosfati. Da voce bibliografica 1, modificata.

**CLASSI DEL DEFICIT DI G6PD**

<b>Classe I</b>	Deficienza severa associata ad anemia emolitica cronica non sferocitica
<b>Classe II</b>	Deficienza severa (attività residua 1-10%) associata ad anemia emolitica acuta
<b>Classe III</b>	Deficienza moderata (attività residua 10-60%)
<b>Classe IV</b>	Attività normale (60-150%)
<b>Classe V</b>	Attività aumentata (>150%)

Tabella 1

che (Tabella 1). Secondo alcuni Autori, tuttavia, l'attività enzimatica residua non è un buon elemento predittivo nei confronti delle crisi emolitiche e non correla in maniera prevedibile con la clinica<sup>4</sup>; il deficit enzimatico totale è incompatibile con la vita<sup>5</sup>.

**QUANTO È FREQUENTE IL DIFETTO DI G6PD?**

Il difetto di G6PD è il difetto enzimatico più comune; una recente metanalisi ha stimato al 4,9% la prevalenza mondiale del difetto, per un totale di 330 milioni di persone colpite<sup>6</sup>; il difetto di G6PD è particolarmente diffuso nelle aree dove la malaria è o era endemica (bacino del Mediterraneo, Africa, Asia), a indicarne un possibile ruolo protettivo nei confronti di questa parassitosi<sup>3</sup>; la minore resistenza allo stress ossidativo da parte del globulo rosso, infatti, ne determina una compromissione precoce, impedendo così il completamento del ciclo schistogenetico del plasmodio<sup>7</sup> e favorendo la propria fagocitosi da parte dei neutrofili<sup>8</sup>.

**COME SI MANIFESTA IL DEFICIT DI G6PD?**

*La maggior parte dei soggetti con deficit di G6PD rimane asintomatica per tutta la vita e scopre fortuitamente la propria condizione. Qualora sintomatico, invece, il difetto si esprime generalmente con quadri clinici lievi che non compromettono le aspettative o la qualità di vita dei pazienti; solo raramente si realizzano manifestazioni gravi e potenzialmente fatali<sup>2</sup>.*

Le manifestazioni cliniche più frequenti sono: l'**ittero neonatale**, la **crisi di anemia emolitica acuta** scatenata da un agente esterno e l'**anemia cronica non sferocitica**.

L'**ittero neonatale** con deficit di G6PD può essere del tutto indistinguibile dal frequentissimo ittero fisiologico dei primi giorni di vita<sup>9</sup>. Gli unici motivi per sospettare un difetto di G6PD, non diversamente da quanto faremo per tutte le altre cause di iperbilirubinemia patologica nel neonato, sono quindi: la familiarità per il difetto enzimatico, l'esordio precoce dell'ittero

(nelle prime 24 ore) e valori di bilirubina superiori al 97° percentile. Secondo alcuni studi, fino a 1/3 dei neonati maschi con ittero presenta un deficit di G6PD. La genesi dell'iperbilirubinemia sembra tuttavia essere legata a concomitanti deficit di coniugazione della bilirubina piuttosto che all'emolisi da deficit enzimatico di per sé<sup>2</sup>.

La **crisi emolitica acuta** rappresenta la manifestazione più classica del difetto di G6PD e può essere scatenata da diversi agenti esterni che creano degli stress ossidativi per la cellula. L'emolisi è acuta e non perdura nonostante la persistenza dell'agente scatenante, poiché questo provoca la distruzione delle emazie mature, mentre gli eritrociti più giovani e i reticulociti, che presentano un'attività enzimatica più efficiente e qualche mitocondrio, sono in grado di resistere al danno.

La diagnosi differenziale andrà posta nei confronti delle altre potenziali cause di anemia emolitica: fondamentale sarà il riscontro anamnestico di uno "stress ossidativo" recente. Gli esami ematici, oltre all'anemia, metteranno in evidenza la presenza di iperbilirubinemia non coniugata, l'aumento delle LDH e dei reticulociti. Non saranno ovviamente presenti anticorpi freddi o caldi e risulteranno negativi il test di Coombs diretto e indiretto.

L'**anemia emolitica cronica non sferocitica** è rara e generalmente lieve; quasi sempre è causata da mutazioni sporadiche<sup>10</sup>. La storia clinica di questi pazienti si caratterizza per: ittero neonatale, anemia cronica soprattutto extravascolare con esacerbazioni durante gli stress ossidativi, calcoli biliari, reticulocitosi e splenomegalia.

**QUALI SONO I PRINCIPALI "STRESS OSSIDATIVI" RESPONSABILI DELLA CRISI EMOLITICA?**

Tra le cause di stress ossidativo note riconosciamo:

- **Infezioni.** È la causa più frequente di crisi emolitica in pazienti con deficit di G6PD. Gli agenti più frequentemente coinvolti sono: virus dell'epatite A e

B, citomegalovirus, pneumococco e salmonella tifoide. I casi di emolisi acuta favorita da virus epatotropi si complicano, seppure raramente nei bambini<sup>11</sup>, con l'insufficienza renale acuta a causa della necrosi tubulare acuta di origine ischemica e dell'ostruzione tubulare dovuta agli agglomerati di emoglobina (Hb).

• **Farmaci.** L'emolisi generalmente insorge dopo 24-48 ore dall'assunzione del farmaco; a causa della frequente assunzione di più farmaci e della concomitante presenza di una patologia infettiva, non è semplice attribuire la responsabilità di una crisi emolitica a un determinato farmaco. Inoltre, spesso la crisi emolitica può non ripresentarsi a una successiva assunzione degli stessi farmaci. Tipicamente è presente emoglobinuria e lo striscio ematico periferico evidenzia la presenza di precipitati di Hb denaturata (corpi di Heinz); le concentrazioni di Hb ritornano a livelli normali dopo circa 8-10 giorni<sup>2</sup>.

• **Ingestione di fave (da cui il termine favismo) o di legumi affini**, specialmente se freschi e più frequentemente nei pazienti che sono portatori della variante mediterranea del deficit di G6PD. L'emolisi avviene generalmente entro 24 ore dal pasto. L'origine della crisi emolitica sembra essere però multifattoriale e l'assunzione di fave non sempre scatena, anche nello stesso individuo, una crisi. La crisi, raramente, si può realizzare anche nel neonato allattato al seno la cui madre ha ingerito fave<sup>12</sup>. Caratteristicamente l'emoglobinuria è molto più grave di quanto avviene nelle forme provocate da altri agenti ossidanti, anche se le concentrazioni di bilirubina sono tendenzialmente più basse. Poiché il danno ossidativo in corso di favismo determina modificazioni strutturali del globulo rosso, l'anemia emolitica può essere sia intravascolare che extravascolare (milza)<sup>13</sup>.

• **Patologie concomitanti:** ischemia miocardica, diabete<sup>2</sup>.

• **Esercizio fisico estremo**<sup>2</sup>.

### COME SI FA LA DIAGNOSI?

La diagnosi può essere sospettata subito dopo l'esordio di crisi mediante l'osservazione dello striscio di sangue periferico; la diagnosi di certezza viene però ottenuta mediante la stima dell'attività enzimatica attraverso l'analisi quantitativa spettrofotometrica della produzione di NADPH a partire da NADP. Esistono inoltre diversi metodi semi-quantitativi che possono essere utilizzati come metodo di screening che richiedono comunque una conferma definitiva: il più usato è il *fluorescent spot test*, che risulta positivo se lo spot di sangue non appare fluorescente quando illuminato con luce UV<sup>14</sup>.

*Il dosaggio dell'enzima non va eseguito a breve distanza da una crisi emolitica né in presenza di conte reticolocitarie molto elevate, poiché i globuli rossi giovani possiedono un'attività enzimatica maggiore rispetto alle emazie mature e possono quindi fornire risultati falsamente negativi.* Analoghe considerazioni valgono per l'esecuzione del test nel neonato che possiede emazie giovani.

### COSA CERCARE NELLO STRISCIO DI SANGUE?

Tipica è l'anisopoichilocitosi, ovvero la presenza di emazie di varia dimensione e forma; i globuli rossi appaiono vistosamente deformati, vesci-

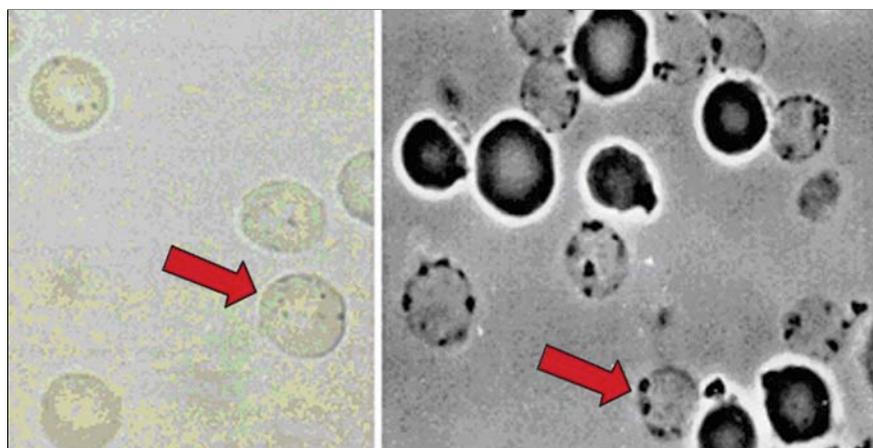
colari e "morsicati" (*bite cell*)<sup>15</sup>; l'emoglobina fuoriesce attraverso la membrana degli eritrociti danneggiati oppure si condensa al suo interno nei corpi di Heinz, che appaiono come puntini viola all'interno del globulo dopo la colorazione con metilvioioletto (*Figura 2*).

### QUANDO PUÒ ESSERE DI AIUTO LA GENETICA?

L'indagine genetica viene impiegata nella ricerca di mutazioni specifiche o quando è necessario studiare lo stato di femmina eterozigote<sup>2</sup>; può essere inoltre utilizzata negli studi familiari e per eseguire una diagnosi prenatale<sup>16</sup>, anche se, in quest'ultimo caso, l'indicazione è piuttosto debole, in quanto la malattia non preclude una condizione di vita "normale".

### QUANDO È OPPORTUNO ESEGUIRE LO SCREENING NEONATALE?

L'Organizzazione Mondiale della Sanità consiglia lo screening per difetti di G6PD nelle popolazioni con una prevalenza del difetto nei maschi superiore al 3-5%<sup>17</sup>. Uno studio condotto in Libano indica una riduzione del rischio di ospedalizzazione per crisi emolitica del 95% nei pazienti individuati mediante screening rispetto ai pazienti non sottoposti a screening<sup>18</sup>. Risultati analoghi sono stati ottenuti in altre nazioni medio-orientali<sup>19</sup>.



**Figura 2.** Striscio ematico in corso di crisi: corpi di Heinz visti al microscopio ottico e al microscopio elettronico (freccia rossa). Da voce bibliografica 2, modificata.

<b>FARMACI DA EVITARE</b>		
<b>ALTO RISCHIO EMOLITICO</b>		
<b>Farmaco</b>	<b>Classe di farmaco</b>	<b>Principale impiego</b>
Blu di metilene	Antidoto per la metaemoglobinemia	Metaemoglobinemia
Nitrofurantoina	Antibiotico	Infezioni delle vie urinarie
Fenazopirina	Analgesico	Disuria
Primachina	Antimalarico	Profilassi e terapia della malaria
Dapsone	Antibiotico	Lebbra
Rasburicasi	Urato-ossidasi ricombinante	Iperuricemia
Blu di toluidina	Colorante	Diagnosi di cancro orale e tiroideo

Da voce bibliografica 20

Tabella II

<b>FARMACI RITENUTI SICURI AI DOSAGGI TERAPEUTICI</b>		
<b>BASSO RISCHIO EMOLITICO</b>		
<b>Farmaco</b>	<b>Classe di farmaco</b>	<b>Principale impiego</b>
Paracetamolo	Antipiretico, analgesico	Febbre, dolore
Acido acetilsalicilico	Antinfiammatorio, antipiretico, analgesico	Febbre, dolore
Acido ascorbico (vitamina C)	Vitamina	Carenze nutrizionali
Cloramfenicolo	Antibiotico	Febbre tifoide
Clorochina	Antimalarico	Profilassi e terapia della malaria
Succimer	Chelante	Intossicazione da metalli pesanti
Furazolidone	Antibiotico, antiprotozoiario	Enterite
Isoniazide	Antitubercolare	Profilassi e terapia della tubercolosi
Acido nalidixico	Antibiotico	Infezioni delle vie urinarie
Ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina, ofloxacina	Antibiotici	Infezioni batteriche
Chinina*	Antimalarico	Terapia della malaria
Sulfasalazina	Antinfiammatorio	Malattie infiammatorie croniche intestinali
Cotrimossazolo (trimetoprim + sulfametossazolo)	Antibiotico	Infezioni delle vie urinarie

\*Alcune bevande contengono chinina (ad esempio acqua brillante, acqua tonica, aranciata amara).  
Da voce bibliografica 20

Tabella III

### QUANDO SOSPETTARE LA MALATTIA?

Nelle anemie emolitiche acute scatenate da stimoli ossidativi (es. farmaci), nelle infezioni o in seguito all'ingestione di fave; nei casi di ittero neonatale severo; nelle famiglie con ittero, splenomegalia o colelitiasi ricorrente.

### COME SI PREVENGONO LE CRISI EMOLITICHE?

Le indicazioni pratiche per i pazienti con deficit di G6PD non derivano da studi randomizzati, ma solo da opinioni e consensus di esperti e coincidono

semplicemente con l'evitare fave e farmaci potenzialmente ossidanti.

Una recente revisione della letteratura individua, sulla base delle evidenze disponibili, sette farmaci a controindicazione assoluta, tutti di raro se non nullo impiego in pediatria: blu di metilene, blu di toluidina, primachina, dapsone, nitrofurantoina, fenazopirina, rasburicasi (Tabella II)<sup>20</sup>. Molti altri farmaci, per i quali è stato segnalato almeno un episodio di anemia emolitica, sono ritenuti sicuri se assunti a dosaggi terapeutici (tra questi, quelli a possibile interesse pediatrico sono riportati in Tabella III). Anche alcuni prodotti chimici come la naftalina, comu-

nemente impiegata come tarmicida, possono essere potenzialmente pericolosi nel soggetto con deficit di G6PD<sup>2</sup>.

### QUAL È LA TERAPIA?

In caso di anemia emolitica bisogna sospendere la somministrazione dei farmaci potenzialmente responsabili, instaurare una terapia di supporto e, se l'emolisi è massiva, trasfondere emazie. Le forme croniche sono autocompensate, a volte accompagnate da sviluppo di splenomegalia, ma non beneficiano della splenectomia<sup>21</sup>.

### MESSAGGI CHIAVE

- Il difetto di G6PD è il difetto enzimatico più comune ed è particolarmente diffuso nel bacino del Mediterraneo.
- I globuli rossi deficitari di G6PD, qualora sottoposti a uno stress ossidativo (infezioni, farmaci, ingestione di fave o altri legumi), possono andare incontro all'emolisi.
- La maggior parte dei soggetti rimane asintomatica tutta la vita. Solo raramente il difetto si rende manifesto con quadri di anemia emolitica acuta, ittero neonatale grave o anemia cronica non sferocitica.
- Lo screening può permettere la riduzione degli eventi emolitici gravi in quanto il paziente, messo a conoscenza dello stato di deficit enzimatico, può evitare più facilmente l'incontro con stress ossidativi.

#### Indirizzo per corrispondenza:

Matteo Bramuzzo  
e-mail: [bramuzzo@tiscalinet.it](mailto:bramuzzo@tiscalinet.it)

#### Bibliografia

1. Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician* 2005;72:1277-82.

2. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371:64-74.

3. Ruwende C, Hill A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria. *J Mol Med* 1998;76:581-8.

4. Pietrapertosa A, Palma A, Campanale D, Delios G, Vitucci A, Tannoia N. Genotype and phenotype correlation in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Haematologica* 2001;86:30-5.

5. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994;84:3613-36.

6. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol Dis* 2009;42:267-78.

7. Miller J, Golenzer J, Spira DT, Kosower NS. *Plasmodium falciparum*: thiol status and growth in normal and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient human erythrocytes. *Exp Parasitol* 1984;57:239-47.

8. Cappadoro M, Giribaldi G, O'Brien E, et al. Early phagocytosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficient erythrocytes parasitized by *Plasmodium falciparum* may explain malaria protection in G6PD deficiency. *Blood* 1998;92:2527-34.

9. Atay E, Bozaykut A, Ipek IO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal in direct hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2006;52:56-8.

10. Fiorelli G, Martinez di Montemuros F, Cappellini MD. Chronic non-spherocytic haemolytic disorders associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:39-55.

11. Angle CR. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and acute renal failure. *Lancet* 1972;2:134.

12. Schilirò G, Russo A, Curreri R, Marino S, Sciotto A, Russo G. Glucose-6-phosphate de-

hydrogenase deficiency in Sicily: incidence biochemical characteristics and clinical implications. *Clin Genet* 1979;15:183-8.

13. Fischer TM, Meloni T, Pescarmona GP, Arese P. Membrane cross-binding in red cells in favic crisis: a missing link in the mechanism of extravascular haemolysis. *Br J Haematol* 1985;59:159-69.

14. Beutler E. A series of new screening procedures for pyruvate kinase deficiency, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, and glutathione reductase deficiency. *Blood* 1966;28:553-62.

15. Mason PJ. New insights into G6PD deficiency. *Br J Haematol* 1996;94:585-91.

16. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med* 2005;353:498-507.

17. WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Organ* 1989;67:601-11.

18. Khneisser I, Adib SM, Loiselet J, Megarbane A. Cost-benefit analysis of G6PD screening in Lebanese newborn males. *J Med Liban* 2007;55:129-32.

19. Cohan N, Karimi M, Khalili AH, Falahzadeh MH, Samadi B, Mahdavi MR. The efficacy of a neonatal screening programme in decreasing the hospitalization rate of patients with G6PD deficiency in southern Iran. *J Med Screen* 2010;17:66-7.

20. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Drug Saf* 2010;33:713-26.

21. Beutler E, Mathai CK, Smith JE. Biochemical variants of glucose-6-phosphate dehydrogenase giving rise to congenital non-spherocytic hemolytic disease. *Blood* 1968;31:131-50.



## Associazione Culturale Pediatri TABIANO 21 BAMBINI A RISCHIO 17-18 febbraio 2012

### Venerdì 17 Febbraio

#### 8.45 Bambini ammalati di... rischio

Modera G.C. Biasini

- Sindrome metabolica R. Tanas, Ferrara
- Insufficienza renale L. Peratoner, Trieste
- Povertà G. Tamburlini, Trieste

#### 11.40 SESSIONI PARALLELE

- Valutare e comunicare il rischio R. Tanas, Ferrara
- Certezze e incertezze in nefrourologia pediatrica L. Peratoner, Trieste
- Il pediatra e il disagio sociale G. Tamburlini, Trieste

#### 15.00 Bambini a rischio per...

Moderano E. Barbi, P. Villani

- Anafilassi E. Barbi, Trieste
- Diabete (si può predire e prevenire?) M. Pocecco, T. Suprani, Cesena
- Testa storta L. Genitori, Firenze
- Scroto acuto G. Riccipettoni, Milano
- Liber scriptus C. Panza, Parma

#### 18.00 SESSIONI PARALLELE

- Urgenze in pediatria C. Germani, L. Calligaris
- Il calcolo dei carboidrati: rivoluzione nella cura del diabete? T. Suprani, C. Geraci
- Teste grandi e teste piccole L. Genitori
- Calendario urologico G. Riccipettoni

#### 20.00 Cena musicale V. Canepa & M. Zecca

### Sabato 18 Febbraio

#### 8.45 Ancora rischi

Moderano P. Siani, L. Peratoner

- Prematurità (late preterm) G.C. Biasini, Cesena
- Gravidanza indesiderata S. Castelli, Massarosa
- Allergia: c'entra lo svezzamento? L. Calligaris, E. Barbi, Trieste

#### 11.30 Focus: maltrattamento e abuso

- Pensieri (confusi) sulla pedofilia L. Peratoner, Trieste
- Prevenire: ruolo del pediatra di famiglia C. Berardi, Perugia
- L'approccio in PS pediatrico C. Germani, Trieste

#### 12.30 Compilazione del questionario C. Panza, Parma

#### 12.45 Chiusura dei lavori