

## FAVISMO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Dra. Clara López Mas<sup>1</sup> / Dra. Beatriz Sanchis Yago<sup>2</sup> / Dra. Pilar Sanz de Miguel<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Obispo Polanco. Teruel

<sup>2</sup> Servicio de Urgencias. Hospital Obispo Polanco. Teruel

<sup>3</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel

### INTRODUCCIÓN

Se denomina favismo a la hemólisis aguda producida tras la ingesta de habas o el polen de éstas, tras padecer determinadas infecciones o tras la toma de ciertos fármacos, en individuos genéticamente predispuestos. La causa es un desorden genético que da como resultado un déficit de la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH), enzima fundamental en el metabolismo energético del eritrocito. Este defecto enzimático permanecerá latente hasta que un factor desencadenante lo ponga de manifiesto, por lo que los individuos afectados permanecerán asintomáticos largos periodos de tiempo.

Los microorganismos principalmente implicados son *Salmonella* sp., *E. coli*, *Streptococcus* beta-hemolítico y *Rickettsia*. En cuanto a fármacos, aquellos con riesgo definido de hemólisis para la mayoría de los sujetos con déficit de G6PDH serán determinados antipalúdicos, sulfamidas, nitrofurantoína, nalidíxico y quinidina<sup>4</sup>.

El déficit de G6PDH es un desorden genético ligado al cromosoma X, en el cual la disminución de la actividad de esta enzima da como resultado una anemia hemolítica. Es la eritroenzimopatía más frecuente y mejor conocida, existiendo más de 400 millones de portadores en el mundo. En cuanto a su distribución racial, es más frecuente en la raza negra, seguida por la caucásica de la región mediterránea y la asiática, con distintos grados de afectación. En la forma más común de la población afroamericana la deficiencia es leve, y la hemólisis afecta principalmente a los eritrocitos más viejos, por lo que estos individuos presentarán una clínica menos acusada<sup>1</sup>. Existe además una relación bien definida entre el déficit de G6PDH y el paludismo, lo que explica su elevada frecuencia en aquellas regiones en las que esta última es una infección endémica, ya que los individuos afectados presentarán una protección natural frente a ella.

Los síntomas que caracterizan esta enfermedad son náuseas, vómitos, malestar general, ictericia, orina de coloración oscura y vértigos. Estos síntomas presentan una remisión espontánea tras el cese del contacto con el tóxico o la remisión de la infección causante.

Para su diagnóstico es fundamental una correcta anamnesis, exploración física y la determinación de la actividad enzimática de la G6PDH.

Se debe educar al paciente con consejos dietéticos y deben conocer la posibilidad de nuevas crisis hemolíticas agudas ante determinadas infecciones y exposición a determinados fármacos o tóxicos.

### CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un niño de 8 años, adoptado, procedente de Etiopía, que reside desde hace 5 años en España junto a su hermano biológico. A la anamnesis, no presenta antecedentes médicos de interés y está correctamente vacunado. Presenta un adecuado desarrollo ponderoestatural. No refiere viajes al extranjero en los últimos meses, no habiendo vuelto a su país de origen desde que su llegada a España.

Acude a urgencias remitido desde su centro de salud por presentar ictericia conjuntival acompañada de orina de color naranja de 48 horas de evolución. No refiere náuseas ni vómitos, ni dolor abdominal, presentando deposiciones normales. Afebril. No astenia. No ha presentado procesos infecciosos intercurrentes en los últimos meses que puedan estar relacionados con el cuadro clínico, ni refiere consumo de fármacos de ningún tipo.

A la exploración física presenta buen estado general y buena hidratación, con signos meníngeos negativos. No presenta exantemas ni petequias en la piel. La auscultación cardiopulmonar es normal, con buena entrada de aire bilateral y tonos rítmicos sin soplos. Otoscopia bilateral normal y orofaringe

normal, no congestiva, sin exudados ni placas pultáceas. No se encuentran adenopatías. Como único signo de alarma a destacar en la exploración encontramos conjuntivas ictéricas.

Ingresa en planta de pediatría, donde se realiza analítica de sangre con los siguientes valores a destacar: Bilirrubina total 1,6 mg/dL, Bilirrubina indirecta 1,2mg/dL, GOT 40 UI/L, LDH 978UI/L, Hb 10,1 g/dL, Hto 28,4%, coagulación normal. Se repite la analítica a las 12h, habiéndose normalizado los parámetros bioquímicos: Bilirrubina total 0,54 mg/dL, Bilirrubina indirecta 0,26mg/dL, GOT 25 UI/L, LDH 309 UI/L. Persiste anemia: Hb 10 g/dL, Hto 28,9%. Se completa el estudio realizando una ecografía abdominal que también resulta normal, y nuevas analíticas con los siguientes resultados: Test de Coombs directo negativo, serologías para VHA, VHB, VHC, CMV, VEB, VIH y Toxoplasma negativas, gota gruesa negativa, detección de parásitos en heces negativos, complemento normal y haptoglobina 350mg/dL (valores normales: 41-165 mg/dL). Frotis de sangre periférica: serie roja sin alteraciones significativas, excepto esquistocitos.

Durante el ingreso, el paciente permanece asintomático, remitiendo paulatinamente la sintomatología de coluria, y normalizándose progresivamente las cifras de bilirrubina. Se decide alta tras 48 de observación, con impresión diagnóstica de crisis hemolítica a estudio.

Previo al alta, se realiza de nuevo una anamnesis, en la que se investiga de nuevo el consumo de fármacos y se pregunta acerca de la dieta seguida por el niño en los últimos días. En esta ocasión, los padres refieren que el niño había comido habas el día anterior. Con este nuevo dato, y ante la sospecha diagnóstica de favismo, se solicita una nueva analítica en la que se solicita la medición de la actividad enzimática de determinadas enzimas, encontrando Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa 71,3 y Piruvato-kinasa normal. Dado el déficit que presenta el paciente de la G6PDH, y dado que este es un defecto enzimático hereditario, se aconseja estudio enzimático en el hermano, que hasta la fecha ha permanecido asintomático. Al alta se entrega a los padres una lista de fármacos potencialmente tóxicos, informándoles de la posibilidad de que aparezcan nuevas crisis tras sufrir determinadas

infecciones, o tras la ingesta de habas o estos fármacos.

## DISCUSIÓN

El favismo es una enfermedad que cursa con una anemia hemolítica aguda, causada por un defecto genético de la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, en pacientes previamente asintomáticos. Fisiopatológicamente, esta anemia se produce porque el déficit de G6PDH se traduce en la disminución del poder reductor del eritrocito y su defensa antioxidante. Esta enzima es fundamental en el proceso de síntesis de NADPH, principal agente reductor del eritrocito. Consecuencia del déficit de NADPH, los agentes oxidantes actuarán sobre la hemoglobina, oxidándola y desnaturalizándola. Esta hemoglobina oxidada se fijará en la membrana del eritrocito junto a las proteínas de membrana del citoesqueleto, formando agregados insolubles que toman el nombre de cuerpos de Heinz, e intervienen en el proceso de hemólisis modificando la elasticidad de la membrana eritrocitaria e impidiendo que la célula se deforme<sup>6</sup>. Por tanto, los eritrocitos defectuosos quedarán atrapados en los pequeños capilares del bazo y el hígado, donde los cuerpos de Heinz los hacen reconocibles por los macrófagos como anormales, produciéndose una hemólisis extravascular. En los casos en los que la afectación es mayor y la lesión de la membrana es de mayor magnitud, podrá producirse además una hemólisis intravascular, con destrucción de eritrocitos en los vasos sanguíneos, apareciendo así hemoglobinemia y hemoglobinuria.

El déficit de G6PDH es asintomático en los pacientes afectos hasta el momento en que el paciente entra en contacto con alguna sustancia de intenso poder oxidante, con determinadas infecciones y ciertos trastornos metabólicos. En condiciones normales el déficit permanecerá latente<sup>1-2-4</sup>.

Consecuencia de este proceso, el paciente sufrirá crisis hemolíticas agudas, generalmente intensas, presentando hemoglobinemia y hemoglobinuria, con emisión de orinas oscuras. Son característicos de la enfermedad los vértigos y las náuseas y vómitos, acompañados en mayor o menor medida de malestar general y dolor ab-

dominal. El paciente presentará ictericia y generalmente esplenomegalia. Esta clínica es autolimitada, y desaparece generalmente a los dos o tres días del cese del contacto con el tóxico o agente causante<sup>1-6-7</sup>.

Para el diagnóstico es necesario realizar una detallada anamnesis, indagando el consumo de habas, fármacos potencialmente tóxicos y procesos infecciosos intercurrentes. Habrá que realizar una exhaustiva exploración física buscando signos sugestivos de la enfermedad. Además, es funda-

mental una determinación de la actividad enzimática de la G6PDH, que se verá reducida. Esta determinación se debe realizar fuera de la crisis aguda, ya que durante la crisis podemos encontrar una función falsamente aumentada, debido al mayor número de reticulocitos circulantes, que poseen mayor cantidad de G6PDH que los eritrocitos. Se debe determinar también la actividad enzimática de la Piruvato-Kinasa, que también interviene en el metabolismo del eritrocito, realizando así un diagnóstico diferencial con los procesos hemolíti-

<b>Corpusculares: alteración a nivel del hematíe</b>	<b>Extracorpúsculares: alteración fuera del hematíe</b>
<p><b>Defectos de la membrana:</b></p> <p>Con morfología específica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Esferocitosis hereditaria</li> <li>- Eliptocitosis hereditaria</li> <li>- Estomacitosis hereditaria</li> <li>- Anemia hemolítica congénita con eritrocitos deshidratados</li> </ul> <p>Alteración en la composición de fosfolípidos (aumento de lecitina)</p> <p>Defectos secundarios de la membrana (abetalipoproteinemia)</p> <p><b>Defectos enzimáticos:</b></p> <p>Defecto de hexoquinasa</p> <p>Defecto de fosfofructoquinasa</p> <p>Defecto de triosafosfatoisomerasa</p> <p>Defecto de fosfogliceratoquinasa</p> <p>Defecto de piruvatoquinasa</p> <p>Defecto de glucosa-6-P deshidrogenasa</p> <p><b>Defectos de la hemoglobina:</b></p> <p>Del grupo hem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Porfiria congénita eritropoyética</li> </ul> <p>De la globina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cualitativa: hemoglobinopatías</li> <li>- Cuantitativa: síndromes talasémico</li> </ul>	<p><b>Inmune:</b></p> <p>Aloinmune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia hemolítica del recién nacido</li> <li>- Transfusión sanguínea incompatible</li> </ul> <p>Autoinmune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idiopática</li> <li>- Secundaria: infección viral o bacteriana, medicamentos, enfermedades hematológicas, enfermedades autoinmunes, tumores</li> </ul> <p><b>No inmune:</b></p> <p>Idiopática</p> <p>Secundaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infección viral, bacteriana, fúngica</li> <li>- Medicamentos</li> <li>- Enfermedades hematológicas</li> <li>- Microangiopática</li> </ul>

Tabla 1. Clasificación de las anemias hemolíticas<sup>4</sup>

cos causados por su déficit. Asimismo, la realización de un frotis de sangre periférica puede ser muy útil para el diagnóstico, ya que los cuerpos de Heinz que se forman en las membranas eritrocitarias son visibles en el frotis mediante una tinción especial. Analíticamente, encontraremos anemia normocítica con reticulocitosis y aumento de la bilirrubina no conjugada con transaminasas normales, aumento de LDH y disminución de la haptoglobina<sup>2</sup>.

Existen varios tipos de anemias hemolíticas, que cursarán con ictericia y aumento de reticulocitos. Por ello, es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial para poder concretar la etiología de la anemia. Analíticamente, en todas ellas encontraremos anemia con aumento de reticulocitos, aumento de bilirrubina indirecta, descenso de haptoglobina y aumento de LDH. En los casos de hemólisis intravascular, aparecerá además hemoglobinuria. Se debe realizar en todos los pacientes un frotis de sangre periférica, valorando la posible presencia de defectos de la membrana (esferocitos, eliptocitos, esquistocitos, etc.)<sup>4</sup>.

En nuestro caso, nos encontramos frente a un paciente que debutó con un cuadro de ictericia a costa de una elevación de la bilirrubina indirecta, que además presentó aumento de LDH y anemia normocítica. El paciente se encontraba previamente asintomático y no presentó hepatomegalia, teniendo además las transaminasas normales. Por ello, se realizó un diagnóstico diferencial con otras anemias hemolíticas. Con las pruebas realizadas se descartó que se tratase de un cuadro de tipo inmune ya que el test de Coombs fue negativo. Asimismo, se descartó también que se tratase de una membranopatía, tras visualizarse en la extensión de sangre periférica una morfología normal de los eritrocitos. El diagnóstico se centró por tanto en una anemia hemolítica causada por un defecto enzimático. Con los datos previos y tratándose de un paciente de raza negra, con un cuadro de anemia hemolítica aguda que se normalizó sin tratamiento en 12 horas, y confirmándose el antecedente de la ingesta de habas el día anterior, ante la sospecha de un posible déficit de G6PDH, se solicitó el estudio enzimático que confirmó el diagnóstico de favismo.

Es importante destacar que la distribución racial y geográfica de esta enfermedad nos ayudó a orientar nuestro diagnóstico, ya que el déficit de G6PDH presenta una elevada frecuencia entre los individuos de raza negra, así como una fuerte relación con la resistencia al paludismo, siendo más frecuente en las regiones en las que ésta es una enfermedad endémica. Esto es así porque el *Plasmodium falciparum*, parásito causante de la malaria, utiliza la actina distribuida en filamentos de la hemoglobina para construir un citoesqueleto empleado para el transporte a la superficie celular de las proteínas que fabrica. Ya que en el favismo la hemoglobina de los eritrocitos se encuentra oxidada formando agregados, el parásito no puede completar este citoesqueleto con éxito, por lo que se reduce significativamente la adherencia del parásito a las células. Algo similar ocurre en la anemia de células falciformes, también más frecuente en estos individuos, en la que la hemoglobina confiere una forma inusual, la Hb S, que el parásito tampoco puede utilizar para su proceso de infección.

Por último, en cuanto al tratamiento del favismo, a pesar de que las crisis hemolíticas presentan una remisión espontánea al retirar el elemento que las produce, en algunos casos es necesario instaurar algún tipo de tratamiento, que generalmente será etiológico, en el caso de procesos infecciosos. En la mayoría de los casos la anemia no es tan importante como para requerir transfusiones, pero sí puede ser necesaria una intensa hidratación para mantener la diuresis en caso de hemoglobinuria importante. Es conveniente educar al paciente con unas correctas pautas dietéticas, y advertirle de posibles futuras crisis tras determinados procesos infecciosos, así como informar de los fármacos y sustancias potencialmente peligrosas.

En algunos casos, los pacientes pueden presentar un síndrome hemolítico más intenso que requiera de transfusiones sanguíneas para su resolución. Incluso algunos pacientes necesitarán de una esplenectomía paliativa para evitar la destrucción de eritrocitos. En otros casos puede presentarse además insuficiencia o fallo renal, producida por la precipitación de hemoglobina en los túbulos renales<sup>5-6</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. J.M. Romero Requena. Favismo: una entidad a tener en cuenta en la zona mediterránea. SEMERGEN. 2007; 33(7): 380-2.
2. T. Acosta Sánchez, D. Pedro Núñez, M. Suarez Luengo. Anemia hemolítica por deficiencia de G6PD y estrés oxidativo. Revista Cubana de Investigación Biomédica. 2003; 22(3): 186-91.
3. Arese P, Gallo V, Pantaleo A, Turrini F. Life and Death of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficient Erythrocytes - Role of Redox Stress and Band 3 Modifications. Transfus Med Hemother. 2013 Oct;39(5):328-34.
4. Riesco Riesco S, Beléndez Bieler C, Sastre Urguellés A, Plaza López de Sabando D. Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría. 2011; 11(99): 921-930.
5. Dorgalaleh A, Shahzad MS, Younesi MR, Moghaddam ES, Mahmoodi M, Varmaghani B, Khatib ZK, Alizadeh S. Evaluation of liver and kidney function in favism patients. Med J Islam Repub Iran. 2013 Feb;27(1):17-22.
6. Torres C D, Chandía C M. Favism presenting as an acute renal failure: report of one case. Rev Med Chil. 2012 Aug;140(8):1043-5.