

# Favismo: A Propósito de Um Caso Clínico

## Favism: About a Clinical Case

— P. Neves<sup>1</sup>, J. Vicente<sup>1</sup>, A. Póvoa<sup>1</sup>, I. Pantazi<sup>1</sup>, J. Correia<sup>1</sup> —

### Resumo

A deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma patologia hereditária devida a um defeito genético na enzima G6PD dos glóbulos vermelhos. A hemólise pode ser desencadeada por fármacos, alimentos e infecções. Engloba um largo espectro de gravidade, variando desde o paciente assintomático até à hemólise que culmina num evento fatal. O tratamento passa pela hidratação vigorosa, transfusão e evicção da ingestão de fármacos e alimentos potenciadores de episódio hemolítico. Os autores apresentam o caso de uma doente de 71 anos que se apresenta com episódio de vômitos, cansaço fácil e icterícia com cerca de três dias de evolução após consumo de favas. Do estudo etiológico realizado salienta-se anemia hemofílica grave, com necessidade de transfusão de concentrado eritrocitário e redução marcada da actividade de G6PD que confirmou o diagnóstico de favismo. Faz-se a revisão teórica de uma causa frequente de anemia hemolítica no nosso país.

**Palavras-chave:** favismo; deficiência de G6PD; anemia hemolítica

### Abstract

*Deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase is an inherited pathology due to a genetic defect in the G6PD red blood cell enzyme. Hemolysis can be triggered by drugs, food and infections. It encompasses a broad spectrum of severity, ranging from the asymptomatic patient to the hemolysis that culminates in a fatal event. The treatment goes through vigorous hydration, transfusion and eviction of the intake of drugs and food potentiators of hemolytic episode. The authors present the case of a 71-year-old woman presenting with vomiting, easy fatigue and jaundice with about three days of evolution after consumption of fava beans. From the etiological study carried out, severe hemophilia anemia, with the need for transfusion of erythrocyte concentrate and marked reduction of G6PD activity that confirmed the diagnosis of favism. A theoretical review of this frequent cause of hemolytic anemia in our country is also presented.*

**Keywords:** favism; deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase; hemolytic anemia

### INTRODUÇÃO

A deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma patologia hereditária devida a um defeito genético na enzima G6PD dos glóbulos vermelhos (GV). A G6PD é a enzima que promove a redução do NADP a NADPH necessário à redução do glutatião oxidado, protegendo assim o GV do *stress* oxidativo. A actividade desta enzima diminui progressivamente ao longo dos 120 dias de vida do GV sendo esta diminuição mais ou menos acentuada consoante a variante em causa.<sup>(1,2)</sup> Representa o defeito enzimático que mais frequentemente afecta estas células e atinge mais de 400 milhões de pessoas em todo o mundo.<sup>(1,2)</sup> É mais frequente nas áreas tropicais e sub-tropicais particularmente em África, Ásia e na Europa.<sup>(3)</sup>

A primeira referência a esta patologia surgiu em 1926 na sequência de estudos de anemia hemolítica em doente submetidos a tratamento com anti-maláricos no entanto, só três décadas mais tarde é que o mecanismo de hemólise foi esclarecido.<sup>(4)</sup>

O gene da G6PD localiza-se no cromossoma X, estando actualmente documentadas uma variedade enorme de mutações neste gene, dando lugar a uma heterogeneidade considerável. Desta forma, os homens são sempre hemizigotos e todos os seus GV são afectados originando quadros hemolíticos mais graves.

A *World Health Organization* (WHO) definiu 5 classes de acordo com a magnitude do défice enzimático e a gravidade da hemólise. Destas, apenas as classes I, II e III têm significado clínico.<sup>(5,6)</sup> Os episódios de hemólise podem ser desencadeados por diversos factores, nomeadamente fármacos, alimentos e infecções, sendo estas últimas o mais frequente factor desencadeante. Os fármacos mais frequentemente associados a episódios hemolíticos incluem antibióticos (primaquina e dapsona), fármacos anti-uricémia, anti maláricos e componentes *henna* presentes em tatuagens.<sup>(7)</sup> No que toca a alimentos, o exemplo clássico é a ingestão de favas. As manifestações desta doença englobam um largo espectro de gravidade, variando desde o paciente assintomático até à hemólise grave que culmina num evento fatal.<sup>(9)</sup>

Após a exclusão de outras causas possíveis de hemólise, nomeadamente outras anemias hemolíticas hereditárias ou adquiridas, deve ser medida a actividade enzimática para confirmação do diagnóstico.<sup>(8)</sup>

1 - Serviço de Medicina Interna, Hospital Sousa Martins E.P.E., Guarda, Portugal. Trabalho realizado no Hospital Sousa Martins E.P.E., Guarda, Portugal

O tratamento do episódio agudo passa pela hidratação vigorosa e transfusão de concentrado eritrocitário nos casos de anemia grave. Nos casos de diagnóstico já conhecido o melhor é evitar a ingestão de fármacos e alimentos potenciadores deste evento. <sup>(9)</sup>

## ▼ CASO CLÍNICO

Sexo feminino, 71 anos, caucasiana, com antecedentes pessoais conhecidos de osteoporose, hipertensão arterial e um episódio de anemia de etiologia não esclarecida que motivou internamento há mais de 15 anos. Medicada habitualmente com perindopril.

Recorreu ao Serviço de Urgência deste hospital por quadro de cansaço fácil, anorexia, náuseas e vômitos com cerca de 2 dias de evolução. Do exame objectivo salientava-se palidez mucocutânea generalizada com icterícia marcada da pele e das escleróticas e hepato-esplenomegália não dolorosa com cerca de 3 dedos abaixo do rebordo costal. Analiticamente salienta-se Hemoglobina 6.3g/dL, Lactato Desidrogenase 1546U/L, Bilirrubina total 9.48mg/dL com bilirrubina directa 0.73 mg/dL. A haptoglobina encontrava-se baixa (< 5.83) com testes antiglobulina directo e indirecto negativos. No esfregaço de sangue periférico foi possível observar policromatofilia, anisopoiquilocitose, esferócitos, corpos de Howell Jolly e células de stress oxidativo.

Na revisão da história clínica, foi possível apurar ingestão recente de favas nos dias anteriores ao início dos sintomas.

Durante o internamento houve necessidade de transfusão de 2 Unidades de Concentrado Eritrocitário e hidratação vigorosa, com boa evolução clínica posterior.

A doente teve alta ao fim de seis dias de internamento clinicamente estável e com Hemoglobina de 10.8g/dL.

Cerca de três semanas após o episódio descrito que motivou internamento, foi efectuado doseamento da actividade da G6PD que se encontrava diminuída, confirmando-se então o diagnóstico de anemia secundária a deficiência de glucose 6 fosfato desidrogenase.

## ▼ DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A causa clássica de episódio hemolítico agudo desencadeado por alimentos é a ingestão de favas. Ao episódio hemolítico agudo decorrente da sua ingestão dá-se o nome de favismo. A primeira referencia inequívoca a esta doença data de 1843 num artigo português de Mira Franco, intitulado "*Favas verdes produzindo icterícia*", publicado na Revista Universal Lisbonense. <sup>(8)</sup> A apresentação típica é semelhante a qualquer outra crise hemolítica e passa pelo aparecimento súbito de icterícia, palidez e colúria dois a quatro dias após a ingestão de um alimento ou fármaco desencadeador desta patologia. Concomitantemente pode haver dor abdominal e lombalgia. <sup>(8,9)</sup> No caso do favismo a icterícia surge habitualmente até às 48h após o consumo de favas, tal como a hemoglobinúria, sendo também frequente o aparecimento de febre e hepatoesplenomegália. Raramente pode complicar-se de oligoanúria. <sup>(8)</sup> Tipicamente tem duração de dois a seis dias, tal como se verificou com a doente apresentada.

O episódio de hemólise pode ser auto-limitado ou potencialmente fatal. Associa-se a uma queda acentuada da hemoglobina (3-4g/dL) com presença de fragmentos de GV, esferócitos, "*bite cells*" e corpos de Heinz no esfregaço de sangue periférico. A hemólise é intra e extravascular e cessa cerca de uma semana após o seu início mesmo com a perpetuação da ingestão do desencadeante em questão. <sup>(8)</sup>

O doseamento de actividade enzimática para confirmação do diagnóstico deve ser feito fora da fase aguda de doença, uma vez que, principalmente no caso de deficiências ligeiras, este pode estar falsamente normal, visto os GV mais velhos e com menor actividade enzimática serem os primeiros a hemolisar ficando em circulação os GV mais jovens e com actividade enzimática praticamente normal. <sup>(8)</sup> No caso apresentado, apesar de se constatar uma deficiência enzimática grave, salienta-se que esta foi determinada cerca de duas semanas após o evento agudo.

Apesar dos inúmeros estudos realizados, continua por esclarecer quais as diferenças

que existem entre os indivíduos que desenvolvem favismo (10-21%) e os que não desenvolvem. <sup>(8)</sup> Sabe-se ainda que, um indivíduo que teve um episódio de favismo em criança pode consumir favas durante vários anos sem qualquer consequência ou apresentar um segundo episódio anos mais tarde, tal como sucedido no caso relatado, conferindo ao favismo uma imprevisibilidade não observável nas restantes causas de deficiência de G6PD. Admite-se que possam existir vários factores contribuintes para esta imprevisibilidade nomeadamente o modo de cozinhar as favas, a acidez gástrica e o tempo de trânsito intestinal, entre outros. <sup>(8)</sup>

Assim, os autores apresentam o caso de uma doente com manifestações típicas de favismo com descrição de episódio prévio de anemia, vários anos antes, cujo diagnóstico etiológico nunca foi estabelecido mas que, provavelmente corresponderia a primeiro episódio de hemólise por deficiência de G6PD.

Salientamos que este diagnóstico representa um diagnóstico de exclusão que nunca deve ser negligenciado no estudo de uma anemia hemolítica, particularmente em zonas predominantemente rurais e sazonalmente coincidente aumento do consumo de favas (Abril a Maio nas regiões Mediterrânicas).

O tratamento passa pela evicção do fármaco ou alimento causador de hemólise e, na episódio agudo, terapêutica de suporte que inclui fluidoterapia agressiva e transfusão de GV se anemia grave. <sup>(3)</sup> ▲

*Sem patrocínios.*

*Sem conflito de interesses a declarar.*

### *Correspondência:*

Paula Catarina Pires Martins das Neves  
Hospital Sousa Martins Guarda, E.P.E.  
Avenida Rainha D. Amélia,  
6301-857 - Guarda, Portugal  
E-mail: paulacatarinaneves@gmail.com

**BIBLIOGRAFIA**

1. Naylor CE, Rowland P, Basak AK, Gover S, Mason PJ, Bautista JM, et al. Glucose 6-phosphate dehydrogenase mutations causing enzyme deficiency in a model of the tertiary structure of the human enzyme. *Blood*. 1996 Apr 1; 87(7): 2974-82.
2. Glader B. Hereditary hemolytic anemias due to red blood cell enzyme disorders. In: Wintrobe's Clinical Hematology, 13th edition, Greer JP, Arber D, Glader B, et al (Eds), Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2014. p. 728.
3. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood*. 1994; 84: 2613.
4. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. *Blood*. 2008; 111: 16-24.
5. Beutler E. The molecular biology of enzymes of erythrocyte metabolism. In: The Molecular Basis of Blood Disease. Stamatoyannopoulos G, Nienhus AW, Majerus PW, et al. (Eds), WB Saunders. Philadelphia 1993.
6. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. *Bull World Health Organ*. 1989; 67: 601.
7. Raupp P, Hassan JA, Varughese M, Kristiansson B. Henna causes life threatening haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 411.
8. Oliveira S, Pinheiro S, Gomes P, Bayão Horta A, Santos Castro A. Favismo. *Acta Médica Portuguesa*. 2000; 13: 237-240.
9. Pamba A, Richardson ND, Carter N, Duparc S, Premji Z, Tiono AB, Luzzatto L. Clinical spectrum and severity of hemolytic anemia in glucose 6-phosphate dehydrogenase-deficient children receiving dapsone. *Blood*. 2012 Nov 15; 120(20): 4123-33.



**SITE  
JÁ ATUALIZADO**

[www.anamnesis-revistamedica.com](http://www.anamnesis-revistamedica.com)

No *site* de ANAMNESIS, inaugurado no dia 1 de Setembro de 2015 e acessível em <http://www.anamnesis-revistamedica.com>, estão agora disponíveis *online* todas as revistas publicadas desde 2012 até Março de 2018 (Nº 233).

O *site*, que já se encontra indexado no “Índice das Revistas Médicas Portuguesas”, tem como objetivo disponibilizar a todos os profissionais de saúde (nacionais e dos países de língua oficial portuguesa) acesso gratuito aos números publicados, 3 meses após a publicação da revista (contados a partir do último mês da sua data de capa). Os artigos de cada número, estão disponíveis, de acordo com a sua tipologia, para *download* imediato ou mediante solicitação por e-mail de uma senha de acesso. O *site* inclui as Normas de Publicação de ANAMNESIS e tem também uma secção de notícias, centrada na prática clínica nacional (com destaque para os avanços e as polémicas, a nível de diagnóstico e terapêutica).