

FAVISMO

S. OLIVEIRA, S. PINHEIRO, P. GOMES, A. BAYÃO HORTA, A. SANTOS CASTRO
Serviço 2 de Medicina Interna. Hospital de Santo António dos Capuchos. Lisboa.

RESUMO

O favismo é um síndrome hemolítico agudo que ocorre em indivíduos com deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), após o consumo de favas. Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, de 16 anos de idade, internado no Serviço 2 de Medicina do Hospital dos Capuchos por um quadro de hemólise aguda, vindo-se a constatar uma diminuição marcada de G6PD, e tendo sido a ingestão de favas o factor desencadeante. A propósito do caso clínico, é feito um estudo da família e uma breve revisão teórica acerca do favismo.

SUMMARY

Favism - Case report and review

Favism is an acute hemolytic syndrome occurring in glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficient individuals after the consumption of fava beans. The authors report the clinical case of a 16 year-old boy admitted to hospital with an acute hemolytic episode after the ingestion of fava beans. Complementary studies revealed G6PD deficiency. A study of the family and a short review about favism is presented.

INTRODUÇÃO

Há cerca de quarenta anos, demonstrou-se que a primaquina, um antimalárico, desencadeava uma anemia hemolítica em determinados doentes, e que na sua origem estava uma deficiência de G6PD. Era o primeiro exemplo de um defeito enzimático hereditário como causa de anemia hemolítica^{1,2}. Posteriormente foram identificados outros defeitos enzimáticos do glóbulo vermelho, mas a deficiência de G6PD é a mais frequente.

O gene da G6PD localiza-se no cromossoma X, estando actualmente documentada uma variedade enorme de mutações neste gene (cerca de 100), com cerca de 450 variantes bioquímicas, dando lugar a uma heterogeneidade genética considerável³. As variantes podem ser classificadas em quatro grupos diferentes³: classe 1, anemia hemolítica hereditária não esferocítica; classe 2, deficiência grave; classe 3, deficiência ligeira;

classe 4, variante não deficiente (não patológica).

Os homens afectados (hemizigotos) herdaram o gene anormal das mães. Devido à inactivação de um dos dois cromossomas X (hipótese de Lyon), as mulheres heterozigotas têm dois tipos diferentes de glóbulos vermelhos: os normais e os deficientes em G6PD, sendo que geralmente metade das células são normais e outra metade são deficientes. No entanto, nalgumas mulheres a maioria das células é deficiente, enquanto noutras a maioria é normal³. Isto faz com que a determinação da actividade enzimática, não seja o método ideal para detecção de heterozigotos; o método mais fiável é a detecção da mutação no DNA genómico.

A G6PD é a enzima que cataliza a primeira reacção da via das hexoses monofosfato, reduzindo o NADP a NADPH, que é necessário para reduzir o glutatião oxidado, que assim vai proteger o glóbulo vermelho do

stress oxidante⁴. A sua actividade habitualmente diminui ao longo dos 120 dias de vida do glóbulo vermelho, podendo ser esta diminuição mais ou menos acentuada consoante a variante em causa.

Os glóbulos vermelhos (GV) dos indivíduos com esta deficiência são mais susceptíveis a hemólise quando expostos a determinadas drogas ou toxinas, ou na presença de infecções, havendo ainda uma percentagem de doentes que tem crises hemolíticas após a ingestão de favas.

Desde a Antiguidade que se discute o efeito nocivo das favas em algumas pessoas, postulando-se que a morte de Pitágoras se relacionou com a ingestão de favas, provavelmente por favismo³. Segundo Dacie⁵, a primeira referência inequívoca à doença surgiu num artigo publicado em Portugal por Mira Franco na *Revista Universal Lisbonense*, em 1843⁶, com o título *Favas verdes produzindo icterícia* (Figura 1). O termo *favismo* terá sido

"FAVAS VERDES PRODUSINDO ICTERÍCIA

Beja 3 de Maio de 1843

Entre as causas que determinam a icterícia, ainda não encontrei as favas verdes; nem a minha prática ministrara até hoje observação semelhante à que ministro agora ao público.

Na vila de Cuba existe um homem de trinta e tantos anos, chamado Severino, abegão, que padece de ataques de icterícia sempre que come favas verdes, ainda que em muito pequena quantidade; come-as, impunemente, seccas, alimenta-se de ervilhas, sem que sinta o mais pequeno incómodo. Trabalhava este homem em casa d'um lavrador da vila, quando tive occasião de verificar esta singularidade. Estando elle ceando uma noite ao tempo em que eu atravessava a cosinha da casa, ouvi-lhe pedir com instância à ama que lhe mandasse dar um pratinho de favas; a senhora da casa, ao ver-me entrar, perguntou-me se lhas devia dar, visto que lhe fariam icterícia sempre que as comia. Respondi-lhe que a ser assim não lh'as desse.

Apesar do meu conselho, o apetitoso instou, prometendo que não comeria mais de meia dusia de favas. Comeu-as.

Volto no dia seguinte, encontro-o com icterícia muito bem caracterizada. Além da amarelidão da pelle, notei-lhe alguma sensibilidade na região epigástrica, sem augmento de volume, nem dor em qualquer outro ponto do ventre; sede, língua saburrosa e também amarellada, ligeiro movimento febril, hepáthia, e sobretudo uma tristeza profunda. Estes incommodos duraram quatro dias na sua maior força, e no fim de oito estava restituído ao antigo estado, a beneficio do tractamento que tinha por base fazer-lhe ingerir grande quantidade de líquido, quer fosse bebido, quer aplicado em clysteres.

Não tractei de fazer uma história completa d'esta minha observação, porque o meu fim é unicamente appresentar o facto encarado, não scientíficamente, mas pelo lado da curiosidade.

Manuel Pereira de Mira Franco"

Figura 1 - Favas verdes produzindo icterícia

introduzido por Montano no 9º Congresso Médico Internacional em Roma no ano de 1894⁵.

O favismo é um síndrome hemolítico agudo que ocorre em indivíduos com deficiência de G6PD, após ingestão de favas; apesar de também estarem descritos alguns casos de hemólise após inalação de pólen das favas, tal relação não está comprovada. O facto de alguns dos doentes com déficit de G6PD não ser sensível à vicia fava, sugere que outro mecanismo adicional, ainda não esclarecido, genético ou ambiental, esteja envolvido. A vicia e a convicina são duas substâncias existentes nas favas em grandes quantidades, que parecem desempenhar um papel importante no desencadeamento da hemólise³. Apesar da maior parte dos estudos parecer indicar que a maioria dos casos de favismo ocorre em indivíduos com deficiências graves de G6PD³, têm sido publicadas algumas séries de doentes com favismo e variantes menos graves. É exemplo, um estudo realizado em Portugal em 1994 com 27 doentes com favismo, que revelou que a maioria destes tinha a variante A⁷.

A associação entre o consumo habitual de favas e a elevada incidência de variantes com baixa actividade de G6PD, torna o favismo mais frequente na área Mediterrânica e no Médio Oriente, particularmente no Egipto, Norte de África, nas Ilhas Baleares, Grécia, Chipre, Turquia, Líbano, Israel, Irão, Iraque, nalgumas zonas de Itália (Sardenha e Sicília), e ainda no Taiwan e no sul da China⁸. Apesar da primeira descrição da doença ter sido feita em Portugal por Mira Franco em 1843, o favismo não parece ser muito frequente no nosso país. Contudo, a sua incidência está, muito provavelmente, subestimada pela escassez de estudos publicados.

CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso clínico de um doente do sexo masculino, 16 anos de idade, raça eurocaucasiana, servente de pedreiro, aparentemente saudável até dois dias antes do internamento, quando refere aparecimento de urina de cor vermelha acastanhada, sem outras queixas acompanhantes. No dia seguinte, surgiu febre (39°C), dor abdominal constante, mais intensa no hipogastro, e astenia e anorexia marcadas.

Por agravamento do quadro, recorre ao Serviço de Urgência do Hospital Santo António dos Capuchos, ficando internado no Serviço 2 de Medicina.

À entrada, no exame objectivo, constatava-se a presença de icterícia, palidez da pele e mucosas e febre (39,7°C). Na palpação abdominal havia hepatomegalia e a região hipogástrica era dolorosa à palpação, mas sem reacção peritoneal.

Análiticamente havia uma anemia normocítica normocrômica, hiperbilirrubinemia não conjugada, elevação da lactato-desidrogenase (LDH), diminuição da haptoglobina, e na urina, bilirrubinúria e hemoglobinúria (quadro I).

Quadro I - Valores laboratoriais

	5/5/98	7/5/98	18/5/98
Hb (g/dl)	8,7	6,1	10,2
VGM (fl)	90,2	92,2	90,9
HGM (pg)	28,9	29,6	29,5
Bilirrubina total (mg/dl)	5,87	7,38	0,41
Bilirrubina indir.(mg/dl)	5,52	6,58	0,28
LDH (U/L)	1380	2866	485
GOT (U/L)	37	64	21
GPT (U/L)	14	18	18
Haptoglobina (mg/dl)	6,29		127
Bilirrubinúria	+	+	-
Hemoglobinúria	+	+	-
Hemossiderinúria		+	
Reticulócitos (nº/mL)		377000	
Ureia (mg/dl)	43	41	41
Creatinina (mg/dl)	0,61	0,9	0,6

Perante este quadro clínico e laboratorial, consideramos estar perante um quadro de hemólise aguda, e iniciamos então a investigação da sua etiologia.

Não existia história conhecida de doença hematológica anterior, no doente ou na família, nem tomas medicamentosas recentes ou uso de quaisquer drogas. Negava transfusões de sangue. Não existiam sintomas ou sinais localizadores de qualquer infecção, no presente ou no passado recente. Nunca tinha viajado para fora do país.

O doente contou, então, que tinha ingerido favas cerca de dois dias antes do início das queixas. A colheita dos dados anamnésicos junto da mãe, revelou que era a primeira vez que o doente tinha ingerido favas, já que ela própria, há muitos anos, tinha tido um internamento hospitalar motivado por uma *reação às favas* e lhe tinha sido dito que não podia voltar a ingerir este alimento. Admitindo-se estarmos perante um caso de favismo, a nossa única atitude terapêutica foi instituir uma hidratação forçada por via endovenosa. As hemoculturas (seis) e a urocultura realizadas no primeiro dia de internamento, com o objectivo de excluir patologia infecciosa, foram negativas, bem como as serologias para EBV e Mycoplasma. Nos dois primeiros dias de internamento existiu um agravamento do quadro clínico, com descida da hemoglobina, começando a surgir evidência de diminuição da hemólise apenas ao 3º dia (5º dia após a ingesta de favas), com diminuição da icterícia e melhoria progressiva da coloração da urina, com melhoria

dos parâmetros laboratoriais (quadro I).

A gota espessa não revelou a existência de parasitas e o esfregaço de sangue periférico não mostrou alterações da morfologia dos GV. As outras séries - branca e plaquetária - permaneceram normais. O teste de Coombs foi negativo.

Os doseamentos enzimáticos efectuados revelam, então, uma diminuição de G6PD, confirmando-se assim o diagnóstico de favismo.

Foram feitas determinações de G6PD à família (pais e irmãos), que revelaram:

- pai: G6PD normal
- mãe: diminuição de G6PD
- 3 irmãos do sexo masculino: 1 com G6PD normal e 2 com diminuição de G6PD (quadro II).

Quadro II - Estudo familiar da G6PD

	G6PD (mU/109 eritrócitos)	
	V.R.- 131 ± 13	
DOENTE	66 *	(↓)
PAI	152	(N)
MÃE	43	(↓)
IRMÃO 1	14	(↓)
IRMÃO 2	91	(↓)
IRMÃO 3	126	(N)

* Este valor foi obtido em fase de hemólise, no primeiro dia de internamento. A análise foi repetida posteriormente, na ausência de hemólise, tendo sido usado outro método e o resultado foi: 0,92 IU/gHb (valor de referência: 5 a 7,1).

DISCUSSÃO

No estudo da etiologia desta anemia hemolítica, detecou-se uma deficiência grave de G6PD, admitindo-se que o factor desencadeante foi a ingesta de favas cerca de 48 horas antes do início das queixas.

Clínicamente, o favismo tem uma apresentação semelhante a qualquer crise hemolítica com um quadro inicial de astenia, náuseas, vômitos e dor abdominal ou lombar, tendo apenas de particular a relação com a ingesta de favas. A icterícia surge geralmente até às 48 horas após o consumo deste alimento, bem como a hemoglobinúria, sendo também frequente o aparecimento de febre e hepatoesplenomegália. Raramente podem ocorrer complicações renais, nomeadamente com oligúria ou anúria. A crise hemolítica dura tipicamente entre dois a seis dias, tal como sucedeu no doente apresentado. Nos casos descritos na literatura nos quais a porta de entrada é por inalação, toda a sintomatologia é acelerada e pode ter início poucos minutos após a exposição.

A detecção da deficiência de G6PD durante a crise hemolítica, pode ser problemática em doentes com deficiências ligeiras³, uma vez que os GV mais velhos e com menor actividade enzimática são os primeiros a hemolisar, ficando em circulação os GV mais jovens, com

actividade enzimática quase normal. No caso descrito, em que a deficiência de G6PD era francamente grave, não surgiu tal problema, já que mesmo em fase de hemólise existia um valor muito baixo da enzima.

O estudo da família demonstrou que a deficiência foi herdada da mãe, sendo que dois dos irmãos têm também um valor diminuído da enzima. É curioso notar neste caso, o facto de a mãe ter tido uma crise hemolítica clinicamente significativa, pois a maioria das mulheres heterozigotas são assintomáticas. Esta mulher, seguramente heterozigota dado ter um filho com valores enzimáticos normais, pertence ao grupo de mulheres afectadas que possuem uma elevada percentagem de células deficientes, o que aliás está de acordo com o nível enzimático baixo que encontramos.

CONCLUSÃO

Apesar dos inúmeros estudos realizados sobre a deficiência de G6PD, continua por esclarecer a diferença entre os indivíduos com essa deficiência que desenvolvem favismo (10 a 21%)⁸ e os que não desenvolvem. Além disso, um indivíduo que teve favismo em criança, pode consumir favas durante muitos anos sem consequências, ou ter um segundo episódio muitos anos depois. Este facto confere ao favismo a particularidade de ser muito imprevisível, ao contrário do que acontece com a hemólise associada à primaquina, que surge em 100% dos doentes com deficiência de G6PD após a toma desta droga⁸. Talvez a melhor explicação para este comportamento imprevisível no favismo, seja admitir que factores vários, tais como, o modo de cozinhar as favas, a acidez gástrica e o tempo de trânsito intestinal, sejam determinantes para a absorção pelo intestino de diferentes quan-

tidades de substâncias potencialmente oxidantes para o indivíduo em causa. Sabe-se que o favismo é mais frequente com a ingestão de favas cruas ou pouco cozinhadas⁹; num prato típico da Sardenha, as favas são apenas levemente fritas e misturadas com leite, o que liberta os compostos tóxicos e facilita a sua absorção⁸.

Assim, e apesar da entidade que constitui o favismo ser alvo de discussão desde a Antiguidade, e dos avanços científicos notáveis nesta área realizados nos últimos anos, existem ainda muitas dúvidas por esclarecer.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a preciosa colaboração de Adolfo Coelho e Pires Gonçalves na recolha bibliográfica indispensável a este trabalho; agradecem ainda a Rui Mesquita a cuidadosa revisão do texto.

BIBLIOGRAFIA

1. CARSON P FLANAGAN C et al: Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science* 1956; 124: 484.
2. BEUTLER E: The hemolytic effect of primaquine and related compounds. A review. *Blood* 1959; 14: 103.
3. BEUTLER E: G6PD Deficiency. *Blood* 1994; 84: 3613-3636.
4. NAYLOR C, ROWLAND P, BASAK A et al: Glucose 6-phosphate dehydrogenase mutation causing enzyme deficiency in a model of the tertiary structure of the human enzyme. *Blood* 1996; 87: 2974-2982.
5. DACIE JV: The haemolytic anaemias. Edit by J. & A. Churchill Ltd. 1967:1061-1077
6. COELHO A: Favismo. *Gazeta Médica Portuguesa* 1949; separata do volume II: 445-446.
7. GONÇALVES P, RIBEIRO L et al: Favism in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency, G6PD A-. A common occurrence among portuguese children. *British Journal of Haematology* 1994; 87 (suppl 1): 146.
8. PAOLO A, DE FLORA A: Pathophysiology of hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Seminars in Hematology* 1990; 27: 1-40.
9. COELHO A: Sobre a natureza do favismo (apresentação de um caso pessoal). *Jornal do Médico* 1954; XXV (615): 421-428