

# Quando os maus hábitos alimentares são protetores: défice de glicose-6-fosfato-desidrogenase

## *When bad eating habits are protective: glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*

Catarina Dias, Manuela Lélis, Augusto Barros, Fernando Jacinto, Carlos Lélis, Maria da Luz Brazão

### Resumo

O défice da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma doença prevalente a nível mundial mas com baixa prevalência em Portugal (0,51%). Perante um quadro clínico sugestivo é necessário investigar o factor desencadeante que na maioria das vezes são as favas. Os autores descrevem um caso clínico de um doente de raça negra que surge com um quadro de astenia, icterícia e anemia hemolítica. Porque de início não se encontrou o factor desencadeante, o diagnóstico desta doença foi mais desafiante. O interessante deste caso é que a adopção de hábitos alimentares saudáveis acabou por fazer com que a doença se manifestasse.

Palavras chave: Glicose-6-fosfato desidrogenase, anemia hemolítica, favas.

### Abstract

*Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is prevalent worldwide but in Portugal it has a low prevalence (0.51%). Facing a suggestive clinical condition it is necessary to search for a triggering factor, often broad beans. The authors describe a case report of a black male patient presenting fatigue, jaundice and hemolytic anemia. As at first it was not possible to find the triggering factor, the diagnosis was more challenging. The interesting part in this case relates with the change to a healthy eating pattern leading to the disease to manifest itself.*

*Key words: Glucose-6-phosphate dehydrogenase, hemolytic anemia, broad beans.*

### INTRODUÇÃO

A glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma enzima importante para neutralizar o efeito tóxico do peróxido de hidrogénio produzido sempre que os eritrócitos estão sujeitos a stress oxidativo.<sup>1</sup> Quando há défice desta enzima, estes tornam-se susceptíveis à hemólise.

O gene desta entidade está localizado no cromossoma X e é altamente polimórfico estando descritas mais de 140 mutações.<sup>2</sup> As variantes mais comuns são a Mediterrânica e a A-, mais frequente em descendentes do continente africano.<sup>3</sup> A ausência total desta enzima é incompatível com a vida,<sup>4</sup> mas quando a sua atividade está reduzida podem haver poucos ou nenhuns sintomas e raramente é fatal.<sup>3</sup>

Cerca de 400 milhões de pessoas a nível mundial são portadoras do gene do défice de G6PD.<sup>3,5</sup> Nos EUA está estimada uma prevalência de 10% em homens de raça negra.<sup>3</sup> Portugal é um país de baixa prevalência

desta entidade, sendo esta estimada em 0,51%.<sup>5,6,7</sup> No entanto, com a imigração verificada nas últimas décadas de indivíduos de raça negra provenientes do continente africano, este valor poderá estar actualmente subestimado.

O défice da G6PD constitui o protótipo de anemias hemolíticas por enzimopatia e é um exemplo de anemia hemolítica de causa intracorpuscular e extracorpuscular. Porque a maioria dos casos de hemólise é desencadeada por factores exógenos,<sup>1,3</sup> o défice desta enzima deve ser pesquisado em crianças e adultos com anemia hemolítica com suspeita de ter sido originada por uma infecção, exposição a drogas oxidativas ou ingestão de favas.<sup>3,8</sup>

O quadro mais típico é o aparecimento insidioso ou súbito de astenia, dor abdominal ou lombar e, após algumas horas até 2-3 dias, icterícia e urina escura devido à hemoglobinúria, sendo estes episódios na sua maioria autolimitados. A anemia é essencialmente devida à hemólise intravascular, tipicamente normocítica normocrómica, e pode ser moderada a severa. Verifica-se, portanto, hemoglobinémia, hemoglobinúria e haptoglobina baixa ou ausente. O esfregaço sanguíneo mostra habitualmente anisocitose, policromasia e esferocitose. A LDH está aumentada bem como

Serviço de Medicina Interna – Hospital Central do Funchal

Recebido para publicação a 08.03.12

Aceite para publicação a 07.09.12

Artigo escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico

## QUADRO I

## Exames analíticos seriados

	Admissão 6/09/11	Internamento 9/09/11	Valores de referência
Eritrócitos (10 <sup>6</sup> /μL)	<b>3,46</b>	<b>3,36</b>	4,50 - 6,50
Hemoglobina (g/dL)	<b>11,5</b>	<b>10,7</b>	13,0 - 18,0
Hematócrito (%)	<b>34,1</b>	<b>32,7</b>	40,0 - 54,0
Reticulócitos (%)	<b>2,4</b>	<b>3,4</b>	0,5 - 2,5
VS (mm)	não efectuada	<b>18</b>	< 15
Morfologia do sangue periférico	<b>raros esferócitos</b>	sem alterações	
Tempo de protrombina (seg)	<b>16,9</b>	<b>17,3</b>	11,8 - 15,1
INR (ratio)	<b>1,3</b>	<b>1,24</b>	0,90 - 1,20
Electroforese das hemoglobinas		sem alterações	
Resistência globular		normal	
Haptoglobina (mg/dL)	<b>&lt;5,83</b>	não efectuada	36,00 - 195,00
Actividade da G6PD (U/gHb)		<b>3,3</b>	4,6 - 13,5
ALT/TGP (U/L)	23	21,5	17,0 - 63,0
AST/TGO (U/L)	37	23	15,0 - 41,0
LDH (U/L)	<b>518</b>	237	< 246,0
Bilirrubina total (mg/dL)	<b>15,68</b>	<b>1,59</b>	0,30 - 1,20
Bilirrubina indireta (mg/dL)	<b>14,85</b>	<b>1,23</b>	0,20 - 0,70
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,83	0,36	0,00 - 0,50
Urina II	sem alterações	sem alterações	
Teste de Coombs (Direto e indireto)	não efectuada	negativos	
Pesquisa de plasmódio (teste rápido e teste em esfregaço de sangue periférico)	negativo		

a bilirrubina total (à custa da indireta), indicando que também existe hemólise extravascular<sup>2</sup> (na hemólise intravascular também pode estar aumentada, mas com menor expressão). Quando a anemia melhora e na ausência de comorbilidades, a regra é a recuperação total do quadro.<sup>2</sup>

## CASO CLÍNICO

Os autores descrevem um caso de um doente do género masculino de 18 anos, raça negra, natural de Cabo Verde e onde residia até há cerca de 3 meses, altura em que veio viver para a Ilha da Madeira, após ter sido contratado por uma equipa de futebol local. Recorreu ao Serviço de Urgência por apresentar coloração amarela das escleróticas e “urina escura” (*sic*). No dia anterior ter-se-á sentido muito cansado após

15 minutos de treino e referiu anorexia. Negava febre, calafrios, náuseas, vômitos, emagrecimento, dor abdominal, alterações da coloração das fezes, rash, artralguas ou prurido. Negava história de picadas ou mordeduras, ingestão de favas, comportamento de risco para doenças infecto-contagiosas, e história familiar de doença hematológica.

Negava antecedentes relevantes, desconhecia doenças da infância ou icterícia em recém-nascido, e negava estar a efetuar qualquer medicação à exceção de um comprimido de 1g de ácido ascórbico semanal e, ocasionalmente, paracetamol para dores musculares, ambos por indicação do fisioterapeuta do clube. Segundo representantes do clube tinha uma alimentação “saúdavel”, mas sempre recusou a ingestão de legumes por não fazerem parte da sua dieta habitual

antes de vir para o clube. Ainda assim, por insistência desses mesmos representantes, havia iniciado cerca de um mês antes a ingestão de legumes.

Ao exame objectivo o doente encontrava-se vigil, colaborante e orientado no tempo e no espaço, escleróticas e mucosa oral francamente ictéricas. A palpação abdominal, indolor e sem defesa, não mostrou organomegalias. A auscultação pulmonar e cardíaca eram normais. Analiticamente de destacar anemia normocítica normocrômica, reticulócitos aumentados, esferócitos no esfregaço no sangue periférico, hiperbilirrubinemia à custa da indireta, LDH aumentada e haptoglobina diminuída (*Quadro II*). A Urina II não mostrou alterações. O doente foi internado no Serviço de Medicina Interna, onde foram despistadas outras hipóteses de diagnóstico: as serologias virais para VIH e hepatites e

## QUADRO II

## Substâncias a serem evitadas por indivíduos com défice de G6PD\*

Risco definitivo	Risco possível	Risco duvidoso
Azul de metileno	Acido acetilsalicílico	Acetaminofeno
Ácido nalidíxico	em alta dose (>3g/dia)	Ácido acetilsalicílico (<3g/dia)
Cotrimoxazol	Acido ascórbico >1g/dia	Ácido p-aminosalicílico
Dapsona	Análogos da vitamina K	Cloranfenicol
Fenazopiridina	Ciprofloxacina	Fenacetina
Flutamida	Cloroquina	Doxorrubicina
Nitrofurantoina	Norfloxacina	Probenecide
Niridazol	Rasburicase	Quinina
Naftaleno	Sulfamidina	Sulfadiazina
Primaquina	Sulfassalazina	Sulfisoxazol
Sulfacetamida		
Sulfametoxazol		
Sulfanilamida		

\*Adaptado das referências 2,3 e 5.

o Teste de Coombs direto e indireto foram negativos, a eletroforese das hemoglobinas e teste de resistência globular não mostraram alterações, e a pesquisa de plasmódio foi negativa. O doseamento da atividade da G6PD estava diminuído (*Quadro I*) e, nesta altura, após questionar os representantes do clube, estes confirmaram que as favas tinham sido incluídas num puré que fez parte do menu dos atletas no dia anterior ao início dos sintomas. Após estudo genético do doente verificou-se que a variante da doença era a A-.

Foi instituído um plano dietético adaptado ao doente e medidas de suporte gerais. O doente durante os 8 dias que esteve internado manteve evolução favorável e subtotal à data da alta (último doseamento da bilirrubina total e indireta – 1,59 e 1,23 respetivamente). Foi instruído a não consumir favas, a evitar a ingestão de água tônica (contém quinina que predispõe à hemólise, *vide infra*) e altas doses de ácido ascórbico (superior a 1g/dia), e a regressar lenta e progressivamente à prática de desporto.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Na presença de sinais e sintomas sugestivos, a confirmação do diagnóstico da G6PD é feita doseando o nível da atividade da G6PD no sangue. Em doentes com hemólise aguda, o teste para o défice de G6PD pode dar

um falso negativo porque os eritrócitos senescentes, com défices mais acentuados de G6PD, foram hemolisados.<sup>2</sup>

Perante um quadro de anemia hemolítica aguda, importa diferenciar se esta se deve a fatores intracorporulares ou extracorporulares e se é hereditária ou adquirida. Mediante o quadro descrito, pusemos as hipóteses de diagnóstico de hemólise induzida por drogas, agentes tóxicos ou infeção, nomeadamente pelo *Plasmodium*, anemia hemolítica autoimune e drepanocitose. Como foram afastadas estas hipóteses com os testes analíticos efetuados, a hipótese mais provável seria a de uma enzimopatia. Dentro destas, a mais frequente seria o défice da G6PD, mas faltava-nos o fator desencadeante o que colocou dificuldades diagnósticas acrescidas. Só com alguma persistência em recolher informação junto dos representantes do clube, uma vez que o doente negava veementemente a ingestão de

favas, é que foi possível completar o quadro clínico.

Em Cabo Verde a alimentação é pobre em legumes e assenta essencialmente no milho. No caso descrito é interessante verificar que estes “maus” hábitos alimentares foram protetores para o doente que, ao mudar de ambiente e na tentativa de melhorar os seus hábitos alimentares, fez com que a doença se manifestasse.

As favas, que são cultivadas no mundo inteiro e fazem parte da dieta principalmente em países do Médio-Oriente e Sul da Europa, são o factor exógeno que mais frequentemente causa hemólise nos indivíduos com défice de G6PD. Estas têm na sua composição glicosídeos capazes de sujeitar os eritrócitos a stress oxidativo que, no caso do défice de G6PD, são incapazes de o combater.<sup>1</sup> Neste doente foram identificadas como o factor desencadeante, mas fica por esclarecer se o ácido ascórbico teve algum papel no quadro clínico.

Na literatura está descrito que baixas concentrações de ácido ascórbico (<1g/dia), um agente antioxidante, podem proteger contra a hemólise,<sup>9</sup> mas doses altas (>1,5g/dia) podem desencadeá-la.<sup>10</sup> Um estudo em ratos com défice de G6PD mostrou que altas doses de ácido ascórbico diminui a semi-vida eritrocitária *in vitro*.<sup>10</sup> Em concentrações farmacológicas, existe

evidência que esta vitamina funciona como pró-fármaco para distribuição do peróxido de hidrogénio no espaço extravascular,<sup>11</sup> mas o mecanismo exato pelo qual o ácido ascórbico induz hemólise não é conhecido.<sup>12</sup> Provavelmente, neste caso, 1g/semana não seria suficiente para causar sintomas.

É importante rastrear os doentes que vão iniciar terapêutica com esta vitamina para o défice de G6PD.<sup>12</sup> Os doentes com história conhecida de défice de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, insuficiência renal e nefrolitíase por depósitos de oxalato não deverão tomar ácido ascórbico.<sup>11</sup>

Existem várias outras substâncias capazes de causar hemólise que deverão ser evitadas pelos indivíduos com défice de G6PD (*Quadro II*). O naftaleno, usado pelos mais antigos na roupa como agente antitraça, e a henna, usada em produtos cosméticos e cuja estrutura é semelhante a um metabolito do naftaleno, causam hemólise aguda em crianças com défice de G6PD.<sup>13</sup>

No que diz respeito ao exercício físico, punha-se a hipótese que também poderia ser um factor desencadeante em doentes com défice de G6PD, mas um estudo mostrou que os indivíduos com défice de G6PD podem fazer exercício físico (corrida até atingir 75% da frequência cardíaca máxima durante 45 min), sem que isso se traduza em stress oxidativo acrescido.<sup>14</sup> Exercício de alta intensidade pode causar miogloblinúria,<sup>14,15,16</sup> mas parece que esta não está relacionada com o défice em si mas como consequência de uma fase prévia de exercício vigoroso.<sup>14</sup> Posto isto, não há presentemente qualquer evidência que os portadores desta doença não possam praticar desporto.

A hemoglobinúria é um sinal de hemólise intravascular e quando o doente refere “urina escura” esta deveu-se provavelmente à hemoglobinúria e não a bilirrubinúria como inicialmente poderíamos pensar. No entanto, a análise sumária de urina não mostrou alterações, o que pode ser explicado pelo facto de que, quando o doente nos chega, a hemólise já seria predominantemente extravascular.

O tratamento passa por evitar o agente causador de stress oxidativo. Por vezes poderá ser necessário o recurso a transfusão sanguínea, mas intervenções como a esplenectomia não estão recomendadas. Apesar de teoricamente promissores, antioxidantes como a vitamina E e o selénio não provaram serem eficazes no tratamento do défice de G6PD.<sup>3,4</sup>

Este caso clínico reflete ainda a importância da colheita da informação para elaborar uma boa his-

tória clínica, que muitas vezes não passa apenas por questionar o doente, mas também investigar as suas origens, meio ambiente, hábitos alimentares e o contexto da doença atual. ■

Os autores agradecem à Dr.<sup>a</sup> Marlene Pires e Dr.<sup>a</sup> Ana Paula Coelho do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Dr. Nélio Mendonça pelo apoio prestado na investigação analítica

## Bibliografia

- Luzzatto L. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency: from genotype to phenotype. *Haematologica* 2006; 91(10):1303-6.
- Luzzatto L. Hemolytic Anemias and Anemia due to Acute Blood Loss, Chapter 101. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, New York: McGraw-Hill Medical 2008: 652-662.
- Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician* 2005; 72(7):1277-82. Review.
- Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994; 84:3613-36.
- Pinto A, Dias M, Teófilo E, Brotas V, Pereira ME. Variante bética da Glucose-5-fosfato-desidrogenase: a propósito de um caso clínico. *Med Interna* 2006; 13(1): 28-32.
- Costa E, Cabeda JM, Abreu ME, et al. Déficit de Glucose-6-fosfato desidrogenase em duas crianças do sexo feminino. *Acta Médica Portuguesa* 1999; 12:283-286.
- Martins MC, Olim G, Melo J, Magalhães HA, Rodrigues MO. Hereditary anaemias in Portugal: epidemiology, public health significance and control. *J Med Genet* 1993; 30(3):235-239.
- WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Organ* 1989; 67:601-611.
- Winterburn C. Protection by ascorbate against acetylphenyl-hydralazine induced Heinz body formation in glucose-6-phosphate deshydrogenase-deficient erythrocytes. *Br J Haematol* 1979; 41:245-252
- Udomratn T, Steinberg G, Campbell D, Oelshlegel FJ. Effects of ascorbic acid on glucose-6-phosphate deshydrogenase-deficient erythrocytes: studies in an animal model. *Blood*. 1977; 49:471-475.
- Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q, Espey MG, Drisko J, Levine M. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS One*. 2010; 5(7):e11414.
- Rees, DC, Kelsey H, Richards JDM. Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMJ*. 1993; 306(6881):841-842.
- Raupp P, Hassan JA, Varughese M, Kristiansson B. Henna causes life threatening haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child*. 2001; 85(5):411-412.
- Jamurtas AZ, Fatouros IG, Koukousias N, Manthou E, Tofas T, Yfanti C, Nikolaidis MG, Koutedakis Y. Effect of exercise on oxidative stress in individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *In Vivo*. 2006; 20(6B):875-880.
- Bresolin N, Bet L, Moggio M, Meola G, Fortunato F, Comi G, Adobbati L, Geremia L, Pittalis S and Scarlato G: Muscle glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Neurol* 1989; 236:193-198.
- Ninfali P, Bresolin N, Baronciani L, Fortunato F, Comi G, Magnani M and Scarlato G: Glucose-6-phosphate dehydrogenase Lodi844C: a study on its expression in blood cells and muscle. *Enzyme* 1991; 45:180-187.