

Ictericia secundaria a una deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa

R. Romero Gil¹, S. Ortiz Madinaveitia¹, A. Peña Busto¹, M. Serrano Madrid¹, J.A. García Fernández¹, C. Bombin Canal², J.M. Galparsoro Arrate¹

¹Servicio de Pediatría. ²Servicio de Hematología. Hospital «Santa Bárbara». Soria

Resumen

Presentamos el caso de un varón de 7 años de edad, remitido a nuestra consulta para su valoración por un cuadro de ictericia mucocutánea. Las analíticas orientan hacia una anemia hemolítica y, tras interrogar a la familia, se concreta que el cuadro había comenzado a las 24 horas de la ingesta de habas, por lo que se orienta el cuadro como un probable déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (D-G6PD), confirmándose posteriormente. Se inicia tratamiento de soporte. Las cifras más bajas de hemoglobina y hematocrito se detectan al cuarto día tras la ingesta del agente desencadenante, permaneciendo el paciente prácticamente asintomático. Las cifras analíticas se normalizan completamente a los 14 días del inicio del cuadro. En este caso se detectó la coexistencia de D-G6PD con otra eritropatía, G6PD/HbS (anemia de células falciformes), asociación que ya ha sido descrita en otros trabajos anteriormente.

Al alta hospitalaria se proporcionó al paciente una lista de fármacos y alimentos con efecto oxidante, así como asesoramiento genético. Asimismo, nos parece importante resaltar la importancia de excluir la coexistencia de D-G6PD con otras eritropatías.

Palabras clave: Enzimopatía, hemoglobinopatía, G6PD, anemia hemolítica, ictericia.

Abstract

Title: Secondary jaundice to deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase

We describe the case of a seven year old male patient, who was sent to study because of recent jaundice, with final diagnosis hemolytic anemia, beginning up to 24 hours to have consumed beans, and that's why the initial diagnosis was glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD), being confirmed later. Lower numbers of haemoglobin and hematocrito appears on fourth day, remaining practically asymptomatic. Analytical normalized to 14 days. We diagnose also coexistence of G6PD with other erythropathy G6PG/HbS.

Fecha de recepción: 13/08/14. Fecha de aceptación: 2/12/14.

Correspondencia: R. Romero Gil. Hospital «Santa Bárbara». Carretera Logroño, 8. 42005 Soria. Correo electrónico: rromerog@saludcastillayleon.es

Cómo citar este artículo: Romero Gil R, Ortiz Madinaveitia S, Peña Busto A, Serrano Madrid M, García Fernández JA, Bombin Canal C, et al. Ictericia secundaria a una deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Acta Pediatr Esp. 2015; 73(5): e116-e121.

The patient received the list of food and drugs potentially harmful and genetic counselling. We want to stand out the importance of reject the coexistence with another erythropathy.

Keywords: enzymopathy, hemoglobinopathy, G6PD, hemolytic anemia, jaundice.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 7 años de edad, remitido a nuestra consulta para su valoración por un cuadro de ictericia mucocutánea, observada desde pocas horas antes, junto con un leve dolor abdominal (referido en el hipocondrio derecho). Permanecía afebril, sin vómitos, presentaba una orina más oscura (anaranjada) y sus heces no habían sido analizadas.

No había realizado viajes al extranjero. Los padres no referían la presencia de un ambiente epidémico familiar. Era el primer hijo de unos padres sanos no consanguíneos, que no referían la existencia de enfermedades hereditarias (tan sólo destacaban la presencia de varios familiares con diabetes en la familia paterna). El niño, nacido en España, era de origen marroquí. El embarazo y el parto fueron controlados y normales. El periodo perinatal cursó sin incidencias y no requirió ningún ingreso hospitalario.

En la exploración física destacaba el buen estado general del paciente, a pesar de la presencia de una ictericia mucocutánea, más llamativa en ambas conjuntivas. El abdomen era blando, depresible, no se palpaba hepatoesplenomegalia y el paciente no mostraba dolor a la presión en ningún punto del abdomen. El resto de la exploración resultó normal.

Tras preguntar más específicamente a la familia, supimos que el día previo el paciente había ingerido un tipo de legumbre al mediodía (similar a las judías-habas).

La analítica realizada en el momento del ingreso mostró los resultados: aumento de la bilirrubina total (de predominio indirecto), enzimas hepáticas normales, LDH aumentada, reticulocitos 3%, hemostasia sin alteraciones y microhematuria en sedimento de orina. En la ecografía abdominal, el hígado, la vesícula y la vía biliar permanecían normales, y tan sólo se apreciaba una discreta esplenomegalia.

Ante la sospecha de anemia hemolítica (favismo), y tras comentar caso con el servicio de hematología, se ingresó al paciente para completar el estudio y observar su evolución.

Se solicitaron también otros estudios, como la prueba de Coombs directa, que resultó negativa, la electroforesis de hemoglobina (Hb) y el estudio hemoglobinopatía; los valores de haptoglobina eran de 0,1 g/L, y el estudio de metabolismo del hierro mostró parámetros elevados de hierro, ferritina y capacidad total de transporte.

Durante el ingreso el paciente mantuvo un buen estado general. Presentó un descenso de las cifras de Hb y hematocrito (el mínimo se alcanzó a las 48 horas del ingreso, 3 días tras la ingesta del supuesto desencadenante), lo que le ocasionó un mareo transitorio al permanecer en bipedestación y con movimientos bruscos. No presentó ninguna otra sintomatología. La normalización analítica completa se obtuvo a los 14 días. En la tabla 1 y las figuras 1 y 2 se muestra la evolución de las cifras analíticas.

El resultado definitivo del estudio se obtuvo a los 20 días.

El resultado de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) se obtuvo mediante espectrometría de absorción molecular. El valor de G6PD (Hb) fue de 0,74 U/g Hb y 0,05 MU/mol Hb (valores de referencia: 7-20,50 U/g Hb y 0,45-1,32 MU/mol Hb), y el valor de G6PD (hematíes) de 28,18 U/10Exp12erit (valores de referencia: 221-570), es decir, unos resultados muy por debajo la normalidad, compatibles con el diagnóstico inicial.

En el estudio de Hb (mediante electroforesis en gel de agarosa en medio alcalino, comparado frente a un patrón AFSC [A 2]) se observa una banda en S que representa un 42,9% del total: HbS 42,90%, HbA 53,89% (referencia >96%), HbA 2 en sangre 3% (valores de referencia: 1,50-3,40), Hb fetal 0,30% (referencia para la edad: 0-2). Es decir, se diagnosticó la coexistencia de un déficit de G6PD con otra eritropatía, la anemia de células falciformes (HbS).

Discusión

La deficiencia de G6PD eritrocitaria es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X, es decir, los hombres afectados padecen el favismo y las mujeres la transmiten (son portadoras); sin embargo, en algunos casos las mujeres pueden presentar crisis hemolíticas. Dicha deficiencia se considera una alteración latente; los pacientes afectados permanecen asintomáticos, a no ser que se produzcan ciertas alteraciones en el ambiente, como la ingestión de determinadas sustancias químicas o infecciones, que ponen de manifiesto el defecto enzimático.

En la mayoría de las revisiones se habla de tres fenotipos o presentaciones clínicas:

- Presentación neonatal: hiperbilirrubinemia con ictericia que requiere tratamiento con fototerapia o, en los casos más graves, exanguinotransfusión. Es más grave en recién nacidos prematuros.
- AHA (anemia hemolítica aguda) y favismo (anemia hemolítica desencadenada por consumo de fármacos o ingestión de habas).
- AHNEC (anemia hemolítica crónica): menos frecuente; deficiencia de G6PD en todos los tejidos; puede ser severa en los neutrófilos, asociándose a una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas.

Esta alteración es el defecto enzimático humano más frecuente, y se calcula que afecta a más de 400 millones de personas en el mundo. Las zonas geográficas con mayor incidencia son ambos lados de la cuenca del Mediterráneo, así como el Medio Oriente, India, China y el Sudeste Asiático^{1,2}.

Las 3 variantes más frecuentes de la enzima que dan lugar a crisis hemolíticas desencadenadas por agentes oxidantes son la africana, la mediterránea y la oriental. Los síntomas aparecen 1 o 2 días después de haber ingerido las sustancias oxidantes (aspirina, sulfamidas, primaquina, vitamina K, habas frescas, etc.) o de iniciarse una infección vírica o bacteriana (algo más precoz en el caso del favismo), y comienza a recuperarse a los 8-10 días. En las formas graves, la anemia intensa puede poner en peligro la vida de los pacientes^{3,4,7,8}.

Para establecer el diagnóstico se requiere demostrar la disminución de la actividad enzimática en los eritrocitos. La mejor medida terapéutica es la prevención de los episodios hemolíticos en los pacientes predispuestos, evitando la exposición a agentes oxidantes.

En este caso se detectó la coexistencia de una deficiencia de G6PD y otra eritropatía, la anemia de células falciformes (G6PD/HbS). Esta asociación ya se ha descrito anteriormente, si bien la mayoría de los trabajos publicados al respecto se han realizado en población africana¹⁰⁻¹³. En ellos se postula que dichas hemoglobinopatías podrían estar presentes en los mismos individuos no por asociación genética, sino como consecuencia de un factor ecológico común, la malaria, ya que ambas entidades parecen ejercer como protectoras frente a la parasitación por *Plasmodium*^{1,13,14}.

Bibliografía

1. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008; 371(9.606): 64-74.
2. García Magallanes N, Romo-Martínez E, Luque-Ortega F, Torres Duarte M, Arámbula-Meraz E. Panorama de la deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa en México. *Rev Ib Ci*. 2014; 31-40.
3. González García H. Anemias hemolítica en la infancia. *Pediatr Integral*. 2012; 16(5): 378-386.
4. Ortega JJ. Anemias hemolíticas. *An Pediatr Contin*. 2004; 2(1): 12-21.
5. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson. Tratado de pediatría. 18.ª ed. Barcelona: Elsevier, 2009.
6. Sandoval C. Approach to the child with anemia. UpToDate v. 19.3. Disponible en: www.uptodate.com
7. Arias Álvarez MA. Anemias en la infancia y otros trastornos eritrocitarios. En: Del Pozo Machuca J, Redondo Romero A, eds. Tratado de pediatría extrahospitalaria. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria, 2.ª ed. Madrid: Ergon, 2011.
8. Verdugo P, Calvanese M, Rodríguez D, Carcamo C. Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa en niños: caso clínico. *Rev Chil Pediatr* [online]. 2014; 85(1): 74-79. ISSN 0370-4106.
9. Bienzle U, Sodeinde O, Effiong C, Luzzatto L. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency and sickle cell anemia: frequency and features of the association in an African community. *Blood*. 1975; 46(4).
10. Lesesve J, Perrin J. Association of homozygous sickle cell anemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Eur J Haematol*. 2012; 88(4): 370.
11. Bouanga JC, Mouele R, Prehu C, Wajcman H, Feingold J, Galacteros F. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and homozygous sickle cell disease in Congo. *Hum Hered*. 1998; 48: 192-197.
12. Nouraie M, Reading NS, Campbell A, Minniti CP, Rana SR, Luchtman-Jones L, et al. Association of G6PD with lower haemoglobin concentration but not increased haemolysis in patients with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2010; 150: 218-225.
13. Las Heras Manso G, Juncá Piera J, Fellu Frasnado E, Rovira Fernández JM. Hemoglobinopathies and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the sub-Saharan immigrant population of the Center and South Maresme region, Catalonia, Spain. *Med Clin (Barc)*. 2006; 131(1): 5-9.
14. Samuel AP, Saha N, Acquaye JK, Omer A, Ganeshaguru K, Hassounh E. Association of red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase with haemoglobinopathies. *Hum Hered*. 1986; 36(2): 107-112.

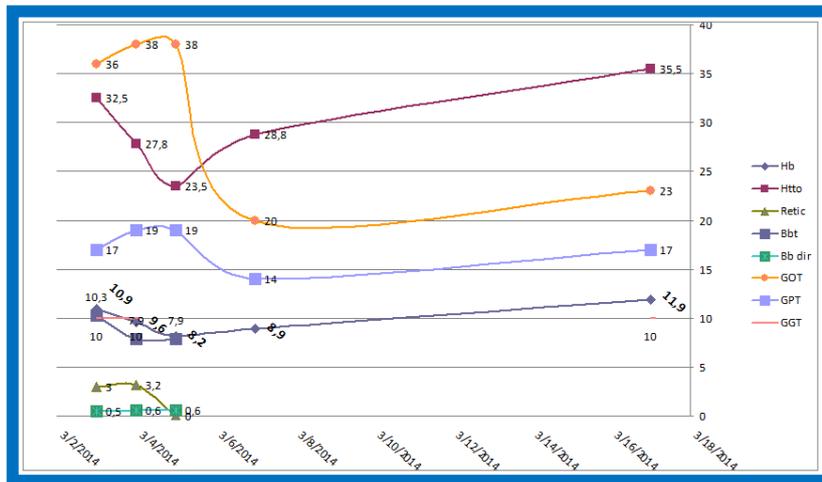


TABLA 1	Evolución de los controles analíticos									
	Fecha	Hb (mg/dL)	Hto (%)	Reticulocitos (%)	Bbt (mg/dL)	Bb dir (mg/dL)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)
	3/03/2014	10,9	32,5	3	10,3	0,5	36	17	10	520
	4/03/2014	9,6	27,8	3,2	7,9	0,6	38	19	10	526
	5/03/2014	8,2	23,5	3,9	7,9	0,6	38	19		448
	7/03/2014	8,9	28,8				20	14		359
	17/03/2014	11,9	35,5				23	17	10	263

Bbt: bilirrubina total; Bb dir: bilirrubina directa; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito.