

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Serie de casos clínicos

Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency. A case series

Bioq. Silvia Eandi Eberle^a, Bioq. Nerina García Rosolen^a, Bioq. Carolina Urtasun^a, Dra. Gabriela Sciuccati^a, Dra. Lilian Díaz^a, Bioq. Valeria Savietto^a, Dra. Andrea Candás^a, Dra. Vanesa Avalos Gómez^a, Dra. Carolina Cervio^a, Dra. Mariana Bonduel^a y Dra. Aurora Feliú Torres^a

RESUMEN

Describimos las características clínicas y de laboratorio de 50 individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (D-G6PD). La D-G6PD representó el 1,1% de los diagnósticos realizados. Se detectó la coexistencia de D-G6PD con otra eritropatía: G6PD/Hb S en 2 pacientes y G6PD/esferocitosis congénita en 1 paciente.

Todos los varones (100%) presentaron una prueba de Brewer (PB) positiva, pero sólo el 56% de las mujeres la presentaron. La actividad enzimática media (AEM) de los varones fue de $0,85 \pm 0,52$ U/g Hb. La AEM de las mujeres con PB positiva fue de $3,82 \pm 1,26$ U/g Hb y fue de $5,65 \pm 2,84$ U/g Hb en las mujeres con PB negativa.

Todos los individuos recibieron asesoramiento genético y la lista de fármacos y alimentos con efecto oxidante. Resaltamos la importancia de incluir una prueba de pesquisa en el estudio de las anemias, para detectar individuos asintomáticos y la coexistencia con otras eritropatías.

Palabras clave: *enzimopatía, G6PD, anemia hemolítica, ictericia.*

ABSTRACT

We describe the laboratory and clinical characteristics of 50 patients with glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD). G6PD deficiency represented 1.1% of all the diagnosis made. Coexistence of G6PD with other erythropathy was detected as follow: G6PG/HbS 2 patients and G6PG/hereditary spherocytosis 1 patient.

A positive Brewer's test was found in 100% of males but in only 56% of women. Males had a mean enzymatic activity (MEA) of 0.85 ± 0.52 U/g Hb. Women, with positive Brewer's test, showed a MEA of 3.82 ± 1.26 U/g Hb, while the MEA of women with negative Brewer's test was 5.65 ± 2.84 U/g Hb. Genetic counseling and the list of food and drugs potentially harmful was given to all patients.

The inclusion of simple screening tests, such as Brewer's test, in the study of anemia, enables us to detect asymptomatic males and carriers in whom this enzymopathy was co-inherited with another erythropathy.

Key words: *enzymopathy, G6PD, hemolytic anemia, jaundice.*

a. Servicio de Hematología-Oncología. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Aurora Feliú Torres: afeliu@garrahan.gov.ar

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 30-3-2011

Aceptado: 6-7-11

INTRODUCCIÓN

El eritrocito, desprovisto de núcleo y otras organelas, es incapaz de replicarse, sintetizar proteínas y realizar fosforilación oxidativa.¹ Necesita preservar los grupos sulfhidrilos de numerosas proteínas y prevenir el daño oxidativo, para garantizar una supervivencia aproximada de 120 días y cumplir con su función principal de transporte de oxígeno.

Para tal fin emplea diferentes vías metabólicas; entre ellas, la vía de las pentosas, cuya enzima clave es la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).¹

La G6PD tiene como función proveer NADPH al eritrocito, para contrarrestar el estrés generado por los agentes oxidantes y mantener al glutatión y otras proteínas en su forma reducida.²

La deficiencia de G6PD es la enzimopatía más frecuente y el quinto defecto congénito más común a nivel mundial; afecta a unos 400 millones de personas.^{1,3,4,5} La distribución de esta patología es similar a la del paludismo; es más prevalente en África, Asia, el Mediterráneo y Medio Oriente, aunque debido a las constantes corrientes migratorias en la actualidad se la encuentra en todo el mundo.⁶

Se trata de un defecto genético ligado al cromosoma X, causado por mutaciones en el gen de la G6PD, que determina variantes proteicas con diferentes grados de actividad enzimática, asociadas a una amplia gama de fenotipos bioquímicos y clínicos.⁴

Las manifestaciones clínicas en los individuos deficientes varían desde casos asintomáticos hasta otros con ictericia neonatal, anemia hemolítica aguda desencadenada por agentes infecciosos, fármacos o alimentos (habas) y anemia hemolítica crónica no esferocítica (AHCNE).^{4,5}

OBSERVACIÓN

Se realizó el estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal de los individuos (25 varones y 25 mujeres) con diagnóstico de deficiencia de G6PD, que consultaron entre marzo de 1991 y diciembre

de 2010. El estudio incluyó la historia clínica, el hemograma por impedancia eléctrica (autoanализador hematológico Coulter JT), el examen del frotis de sangre periférica, el recuento de reticulocitos, la electroforesis de hemoglobina (Hb) en gel de agar a pH alcalino (SEBIA), la cuantificación de Hb A₂ por cromatografía de intercambio aniónico (HELENA), la cuantificación de Hb fetal por desnaturalización alcalina, la prueba de resistencia osmótica eritrocitaria, el metabolismo del hierro, la prueba de Brewer para pesquisa de la deficiencia de G6PD y la cuantificación de la actividad de G6PD (Trinity Biotech).⁷

Todos los individuos fueron estudiados lejos de las transfusiones o del episodio hemolítico agudo, excepto los individuos con AHCNE.

En el período mencionado se evaluaron 4642 individuos y la deficiencia de G6PD representó el 1,1% de los diagnósticos realizados.

La mediana de edad de los 25 varones deficientes fue de 10,47 años (intervalo: 0,24-56,4) mientras que la mediana de edad de las 25 mujeres fue de 34,3 años (intervalo: 2,6-55,4).

Los motivos de consulta de 13 de los 25 varones fueron: anemia (9 pacientes), litiasis vesicular (1 paciente) y asesoramiento terapéutico (3 pacientes). Los 12 varones restantes fueron asintomáticos y sólo se detectaron al estudiar a los familiares de los probandos iniciales afectados por otras anemias hereditarias: 5 individuos por estudio familiar de enzimopatía; 6 por estudio familiar de hemoglobinopatía y 1 por estudio familiar de membranopatía.

Las manifestaciones clínicas de los 13 pacientes sintomáticos fueron anemia neonatal 23%, ictericia neonatal 77%, AHCNE 54%, crisis hemolíticas asociadas a infecciones 92%, ictericia relacionada con crisis hemolítica 46%, ictericia no relacionada con crisis hemolítica 15% y litiasis vesicular 31%.

La prueba de Brewer fue positiva en el 100% de los varones deficientes, mientras que sólo 14 de 25 mujeres (56%) la presentaron.

La actividad enzimática media y su desvío estándar de todos los varones deficientes fue de $0,85 \pm 0,52$ U/g Hb (VN: 4-13 U/g Hb). La actividad enzimática media de las mujeres con prueba de Brewer positiva fue de $3,82 \pm 1,26$ U/g Hb y de $5,65 \pm 2,84$ U/g Hb en las que la presentaron negativa.

La coexistencia de deficiencia de G6PD y otra patología eritrocitaria se detectó en 3 pacientes: dos varones asintomáticos, que heredaron G6PD y Hb S, y en una niña con diagnóstico de

esferocitosis congénita, cuyo padre, asintomático, presentaba la deficiencia enzimática.

En relación al tratamiento, de los 10 pacientes con ictericia neonatal, 8 requirieron luminoterapia y uno exsanguinotransfusión. Ocho de 12 pacientes con crisis hemolíticas requirieron transfusiones de concentrados de glóbulos rojos. La colecistectomía sólo se practicó en 3 de los 4 pacientes con litiasis vesicular. Todos los pacientes con AHCNE fueron suplementados con ácido fólico 1 mg/día.

Todos los pacientes y sus familiares recibieron asesoramiento genético y la lista de fármacos y alimentos con posible efecto oxidante.⁸ (Tabla 1)

DISCUSIÓN

La deficiencia de G6PD constituye el defecto enzimático más común en los seres humanos. La mayoría no presenta síntomas a lo largo de la vida. Sin embargo, una proporción de los individuos deficientes desarrolla ictericia neonatal o anemia hemolítica aguda, las cuales, sin un tratamiento adecuado, pueden causar óbito o daño neurológico permanente.⁴

El manejo de esta enzimopatía se basa en prevenir las crisis de hemólisis y evitar la ingesta de alimentos y fármacos potencialmente oxidantes.⁸

En nuestra serie, la deficiencia de G6PD representó el 1,1% de los diagnósticos efectuados en 19 años. Esta cifra no permite estimar la prevalencia de la patología en el país, pues la población que asiste al hospital está sesgada por las características de atención de la institución.

Las pruebas de pesquisa, como la de Brewer, permiten identificar a los varones deficientes, y se las debe confirmar mediante la cuantificación enzimática. Sin embargo, esta prueba no debe realizarse en plena crisis hemolítica o en presencia de un recuento de reticulocitos alto, debido a que los glóbulos rojos más jóvenes tienen una actividad enzimática mayor que las células maduras y puede obtenerse un resultado negativo falso. En los neonatos, que poseen una población eritrocitaria con características fisiológicas particulares, esta prueba puede dar resultados negativos.⁴

Las mujeres, como resultado de la inactivación al azar del cromosoma X, presentan mosaicismo, lo cual determina una deficiencia enzimática parcial. Las mujeres heterocigotas con inactivación sesgada del cromosoma X tienen un espectro de actividad que varía desde el hemocigota al normal; por ello, sólo el análisis molecular permite un diagnóstico definitivo en ellas.⁴ En nuestra población, en 11 mujeres (44%) la prueba de Brewer fue negativa, pero se asumió que eran portadoras de

TABLA 1. Fármacos y alimentos que deberían ser evitados por los pacientes deficientes de G6PD

NOMBRE	RIESGO	VARIANTES de G6PD
Acetanilida	Alto	Mediterránea, asiática
Acetilfenilhidrazina	Alto	Todas
Ácido nalidíxico	Alto	Mediterránea, asiática
Ácido acetilsalicílico	Alto	Mediterránea, asiática
Arsina	Alto	Todas
Azul de metileno	Alto	Todas
Azul de toluidina	Alto	Todas
Beta naftol (2 Naftol)	Alto	Todas
Ciprofloxacina	Alto	Mediterránea, asiática
Cloranfenicol	Alto	Mediterránea, asiática
Cloroquina	Alto	Mediterránea, asiática
Dapsona (diafenilsulfona)	Alto	Todas
Dimercaprol	Alto	Todas
Doxorrubicina	Alto	Mediterránea, asiática
Estibofeno	Alto	Todas
Fenacetina (acetofenetidina)	Alto	Mediterránea, asiática
Fenazopiridina	Alto	Mediterránea, asiática
Fenilhidrazina	Alto	Todas
Furazolidona	Alto	Todas
Glibenclamida	Alto	Mediterránea, asiática
Glucosulfona sódica	Alto	Todas
Habas	Alto	Todas
Menadiol (vitamina K4)	Alto	Todas
Menadiona (menaftona)	Alto	Todas
Menadiona sódica bisulfito (vitamina K3)	Alto	Todas
Mepacrina	Alto	Mediterránea, asiática
Mesalazina-ácido 5 aminosalicílico	Alto	Mediterránea, asiática
Naftaleno puro (naftalina)	Alto	Todas
Niridazole	Alto	Todas
Nitrito de isobutilo	Alto	Mediterránea, asiática
Nitrofurantoina	Alto	Todas
Nitrofurazona	Alto	Todas
Pamaquín	Alto	Todas
Pentaquina	Alto	Todas
Primaquina	Alto	Todas
Probenecid	Alto	Todas
Sulfacetamida	Alto	Todas
Sulfadimidina	Alto	Todas
Sulfafurazol (sulfisoxazol)	Alto	Mediterránea, asiática
Sulfametoxazol	Alto	Todas
Sulfanilamida	Alto	Todas
Sulfapiridina	Alto	Todas
Sulfasalazina, salazosulfapiridina	Alto	Todas
Sulfoxona sódica	Alto	Todas
Tiazosulfona	Alto	Mediterránea, asiática
Trinitrotolueno (2,4,6 Trinitotolueno)	Alto	Mediterránea, asiática
Urato oxidasa	Alto	Mediterránea, asiática
Ácido ascórbico	Bajo	Todas
Ácido para-aminobenzoico	Bajo	Todas
Ácido fraiprofénico	Bajo	Todas
Aminofenazona (aminopirina)	Bajo	Todas
Antazolina (antistina)	Bajo	Todas
Cloguanida	Bajo	Todas
Colquicina	Bajo	Todas
Difenilhidramina	Bajo	Todas
Dopamina (L-dopa)	Bajo	Todas
Estreptomina	Bajo	Todas
Fenazona (antipirina)	Bajo	Todas
Fenilbutazona	Bajo	Todas
Fenitoína	Bajo	Todas
Fitomenadiona (vitamina K1)	Bajo	Todas
Isoniazida	Bajo	Todas
Norfloxacina	Bajo	Todas
Paracetamol (acetaminofeno)	Bajo	Todas
Primetamina	Bajo	Todas
Procainamida	Bajo	Todas
Quinidina	Bajo	Todas
Quinina	Bajo	Todas
Sulfacitina	Bajo	Todas
Sulfadiazina	Bajo	Todas
Sulfaguanidina	Bajo	Todas
Sulfamerazina	Bajo	Todas
Sulfametoxipiridazina	Bajo	Todas
Trihexifenidilo (benzhexol)	Bajo	Todas
Trimetropima	Bajo	Todas
Tripelenamina	Bajo	Mediterránea, asiática

la deficiencia por haber tenido hijos varones con manifestaciones clínicas y diagnóstico confirmado de la deficiencia de G6PD.

Por otra parte, de no haber sido incluida esta prueba en el algoritmo diagnóstico de los pacientes con anemia (hemolíticas o no), 12 (24%) varones asintomáticos no hubieran sido diagnosticados.

Lo expuesto resalta la importancia de incluir una prueba de pesquisa, sencilla y económica, en la estrategia diagnóstica de todo paciente con anemia, ictericia neonatal o litiasis vesicular; dicha prueba permite identificar al 100% de los varones deficientes (sintomáticos o no) y brindarles, a ellos y a su familia, el asesoramiento genético y terapéutico adecuados. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Mc Mullin M. The molecular basis of disorders of red cell enzymes. *J Clin Pathol* 1999;52:241-244.
2. Nathan and Oski's. Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Filadelfia: Saunders. 2009; págs. 883-907.
3. Ramírez-Cheine J, Zarante I. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: situación actual, su relación con malaria y estrategias para calcular su prevalencia. *Univ Med Bogotá Colombia* 2009; 50(1):58-76.
4. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 371(9606):64-74.
5. Fiorelli G, Martínez di Montemuros F, Cappellini MD. Chronic non-spherocytic haemolytic disorders associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13(1):39-55.
6. Beutler E. G6PD: population genetics and clinical manifestations. *Blood Rev* 1996;10(1):45-52.
7. Lewis SM, Bain BJ, Bates I. Dacie and Lewis' Practical Haematology. 10th ed. Filadelfia: Churchill Livingstone. 2006; págs. 205-237.
8. WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull. World Health Org* 1989; 67:601-611.