

Bortglömd bedräglig böna – ett fall av favism

Bondbönan kan orsaka livshotande hemolys hos disponerade

Hemolys är ett inte helt ovanligt internmedicinskt tillstånd som kan följa av en mängd sjukdomar, varav vissa är ovanligare än andra. Favism är ett välkänt begrepp i Medelhavsområdet men är föga omnämnd i Sverige. Ordet kommer från det latinska namnet på bondbönan (*Vicia faba*), som länge har varit närmast bortglömd i den svenska kosthållningen. För att denna böna ska kunna ställa till med en i vissa fall livshotande hemolys krävs emellertid samtidig förekomst av en hereditär enzymbrist – s k glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist. Ett fall beskrivs, som belyser att det svenska sjukdomspanoramats inte är statistiskt och att tidigare mer anekdotiskt beskrivna tillstånd nu förmodligen kommer att bli allt vanligare i vårt land.

En 44-årig man insjuknade akut med feber (38,5°), svettningar utan frossa och kräkningar. Efter något dygn tillkom värk långt ned i ryggen och en extrem och onormal trötthet. Under de följande dagarna var han huvudsakligen sängliggande. Efter tre dygn vek febern och ryggvärken försvann. Med stor möda kom han ur sängen och kunde själv notera att ögonvitorna hade blivit gula och urinen mörkfärgad. På grund

Författare

PER-OLA ANDERSSON

ST-läkare, hematologisektionen, medicinkliniken

STEFAN JACOBSSON

avdelningsläkare, centrallaboratoriet för klinisk kemi

HANS WADENVIK

docent, avdelningsläkare, hematologisektionen, medicinkliniken; samtliga vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg.

av den påtagliga tröttheten och tillkomsten av dessa nya symtom larmade han ambulans. Ambulansmännen misstänkte infektiös hepatit och förde honom till infektionskliniken vid Östra sjukhuset i Göteborg fredagen den 8 augusti. Vid anamnesupptagning framkom att han härstammade från Irak och att han 1989 hade invandrat till Sverige med sin familj. Han hade tidigare varit huvudsakligen frisk fränsett ett par operationer på grund av diskbråck och gynekomasti. Under de senaste månaderna, före det aktuella insjuknandet, hade han inte intagit några som helst mediciner, och han hade inte varit utomlands. Vid undersökningen fann man en relativt opåverkad man med klart ikteriska sclerae. Vidare noterades även en lätt takykardi (ca 100/min) och ett normalt blodtryck (110/60 mm Hg). Buken var helt mjuk och oöm, och levern var inte palpabel. Misstanken om infektiös hepatit kunde inte avfärdas, och han lades in för vidare utredning och vård.

Lågt Hb – hemolys?

De akutanalysen som genomfördes gav följande resultat: B-SR 55 mm, P-CRP 18 mg/l, B-Hb 55 g/l, B-LPK $21,2 \times 10^9/l$ (varav neutrofiler $16,0 \times 10^9/l$), S-ASAT 1,4 µkat/l, S-ALAT 0,79 µkat/l, S-ALP 2,0 µkat/l, S-bilirubin 68 µmol/l, S-natrium 145 mmol/l, S-kalium 4,2 mmol/l, S-kreatinin 126 µmol/l, U-Hb (kvalitativt) +++ och U-protein (kvalitativt) ++.

Dessa resultat samt den korta sjukdomshistorien gjorde diagnosen infektiös hepatit mindre sannolik, och mot bakgrund av den uttalade anemin samt bilirubinstegringen väcktes misstanken om en hemolytisk anemi. Provtagningen kompletterades med retikulocyter, DAT/IAT (direkt och indirekt antiglobulintest, dvs tidigare Coombs' test – om positiva indikerar detta en immunhemolytisk anemi), haptoglobin, LD och blodgruppering. Efter kontakt med jourhavande medicinare överfördes patienten till medicinkliniken vid Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg natten till lördagen den 9 augusti. Där ordinerade medicinjouren, efter kontakt med jourhavande hematolog, kortikosteroider

(tabletter Deltison 100 mg 1 × 1) för att motverka en eventuell autoimmun hemolys, och patienten placerades på hematologisektionen.

Retikulocyterna visade sig vara 25 procent, haptoglobin <0,06 g/l, LD 31 µkat/l, och DAT/IAT var båda negativa. Dessa resultat talade entydigt för hemolys som sannolikt inte var av autoimmun ursprung. Patienten återhämtade sig sakta över helgen, Hb steg långsamt och hemolysvariablerna började normaliseras.

Vid rondan på måndagen den 11 augusti framförde patienten själv tre alternativa förklaringar till varför han insjuknat. Två kunde genast avfärdas: drag och intensiv solexponering. Han undrade också om den tallrik bönor han åt dagen före insjuknandet kunde vara boven i dramat. Denna senare uppgift väckte misstanke om det i Sverige ovanliga tillståndet favism, som endast drabbar personer med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G-6-PD-brist). Patienten erinrade sig också att en bror hemma i Irak på 1970-talet varit allvarligt sjuk, efter att ha ätit bönor, i fyra dagar innan han återhämtade sig. Familjedoktorn förbjöd efter detta familjen att i fortsättningen äta bönor. Genom åren hade detta förbud dock fallit i glömska.

Behandlingen med kortikosteroider avslutades, och bestämning av patientens erytrocytinhåll av G-6-PD genomfördes. Denna analys visade att patienten hade en närmast total brist på denna enzymaktivitet, 4,0 nkat/g Hb.

Patientens hustru tog även med sig bönorna till avdelningen, och en botanist vid Botaniska trädgården i Göteborg artbestämde dem som *Vicia faba*, på svenska bondböna. Diagnosen ansågs fastställd, och patientens hemolytiska anemi bedömdes som s k favism. Tilläggas bör att patienten redan på infektionskliniken hade påtalat intag av bönor och att denna upplysning även fanns beskriven i remissen till medicinkliniken. Dessvärre föll upplysningen därefter bort.

Patienten mätte förhållandevis bra tisdagen den 12 augusti, trots Hb 64 g/l, och bedömdes kunna skrivas hem med tät provtagning via vår dagvårdsavdelning. Hb-värdet steg därefter snabbt för

att vid återbesöket den 8 september vara helt normaliserat, och patienten kände sig helt återställd.

Favism känd sedan antiken

Favism är med all säkerhet ett tillstånd som man känt till mycket länge. Redan i antikens skrifter förekommer beskrivningar av sjukdomen; på 400-talet före Kristus finns sjukdomsbilder liknande den omnämnda. Termen favism kommer av det latinska namnet på (bond)böna, »faba» eller, som den kallas i Italien, »fava» [1]. Även inhalation av partiklar från dess blomma anses kunna utlösa reaktionen. Detta tillstånd innebär, inom två dagar från exponering för bönan, akut hemolys med tecken såsom ikterus, feber och mörk urin på grund av hemoglobinuri samt i värsta fall cirkulatorisk chock och död [2]. Denna utgång är ovanlig men förstälilig då man i ca 30 procent av fallen ser Hb-nivåer som sjunker under 40 g/l [3]. Favabönan, som orsakar tillståndet, odlas runt hela världen men är vanligast i Medelhavsområdet, speciellt Italien/Sardinien, där de första vetenskapliga studierna av favism började under mitten av 1800-talet. Den är populär även i främre Asien, och tillståndet favism är även där välkänt [4]. I Sverige har bönan odlats under lång tid, och den är en av våra allra äldsta kulturväxter. Numa odlas bönan emellertid endast sporadiskt i vårt land. De bakomliggande mekanismerna till att bondbönan orsakar hemolys beskrevs i slutet av 1950-talet [5]. Då upptäcktes att favism endast drabbade individer som lider brist på G-6-PD.

Vanlig ärftlig enzymbrist

Prevalensen av G-6-PD-brist varierar från mindre än 1/1 000 i norra Europa till ca 50 procent bland kurdiska judar [6]. Man finner även bristen i högre frekvens hos vissa folkslag i norra Afrika, i främre Asien, i vissa delar av Kina samt i Sydostasien. Över 100 miljoner människor tros lida av G-6-PD-brist i varierande svårighetsgrad. Enzymbristen är ärftlig och genen är X-kromosomalt bunden, vilket innebär att det är huvudsakligen män som drabbas av uttalad G-6-PD-brist. Man känner till över 200 olika varianter av G-6-PD med subnormal enzymaktivitet. De vanligaste varianterna är G-6-PD A- och G-6-PD Mediterranean. Den senare är vanlig i Medelhavsområdet och därav dess namn. Den höga frekvensen av G-6-PD-bristgenen i vissa befolkningar antyder att denna defekt skulle medföra något slags fördel. Man har också visat att denna brist i vissa fall kan skydda mot malarieinfektion [7]. Individer med G-6-PD-brist är i de flesta fall utan kli-

FOTO: LENA ISRAELSSONNATURBILD

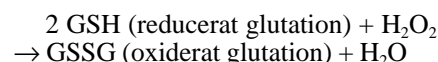
Bondbönan, *Vicia faba*, kan ge upphov till akut hemolys hos individer som lider brist på enzymet glukos-6-fosfatdehydrogenas.

niska symtom under normala förhållanden. Först under vissa betingelser, såsom infektion, exponering för vissa läkemedel och intag av bondböna, utvecklas en intravasal, icke-autoimmun hemolys.

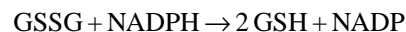
Glukos-6-fosfatdehydrogenas skydd mot oxiderande ämnen

En erytrocyt med G-6-PD-brist har en nedsatt förmåga att bryta ned oxiderande ämnen och därmed ökad känslighet för cellskada och hemolys [8, 9]. Erytrocyten har flera olika vägar att ta hand om sådana ämnen. Den innehåller superoxid-dismutas som förvandlar O_2^- till H_2O_2 och O_2 . Den innehåller också

katalas som bryter ned H_2O_2 till O_2 och H_2O . Det viktigaste försvaret mot H_2O_2 är emellertid glutationsystemet. Detta system innehåller två enzymer, glutationperoxidas (GP) och glutationreduktas (GR). Nedbrytningen av H_2O_2 möjliggörs av GP, som katalyserar reaktionen:



Det oxiderade glutationet (GSSG) konverteras sedan tillbaka till GSH i följande reaktion, som möjliggörs av GR:



Glutationsystemet växlar mellan den reducerade och den oxiderade for-

men, och i varje cykel förvandlas en molekyl H_2O_2 till H_2O . För dessa reaktioner krävs dock närvaro av NADPH. Den enda källan till NADPH i erythrocyten är den s k hexosmonofosfatshunten. Den NADPH-producerande reaktionen i denna metabola väg är framför allt glukos-6-fosfatdehydrogenasreaktionen. I denna process katalyserar G-6-PD följande reaktion:



Av denna beskrivning följer att det viktigaste antioxidantförsvaret inte fungerar vid G-6-PD-brist i erythrocyten.

Oxiderande ämnen skadar erythrocyten

Oxiderande ämnen orsakar två typer av skador på erythrocyten, dels en hemoglobinskada, dels en cellmembranskada. Skadan på hemoglobinet medför bildning av hemoglobinaggregat, s k Heinz-kroppar, som fixeras till cellmembranet på insidan av erythrocyten. Celler som innehåller Heinz-kroppar har svårare att passera mjälten och bryts där snabbt ned. Detta i kombination med en samtidig cellmembranskada ansvarar för uppkomsten av hemolysen.

Bondbönan ger upphov till fria syreradikaler

Favabönan innehåller ämnen som omvandlar O_2 till fria syreradikaler, och en person med G-6-PD-brist har inte förmågan att oskadliggöra dessa, varför hemolysen startar. Favism är vanligare hos barn och ses nästan bara hos personer som har en grav G-6-PD-brist, oftast G-6-PD Mediterranean. Övriga varianter av G-6-PD-brist, bl a hos individer från Afrika och Sydostasien, har oftast en större enzymaktivitet, och vid ett eventuellt intag av bönan drabbas dessa personer av en betydligt lindrigare grad av hemolys. Dessutom orsakar exponering för bondbönan inte heller hemolys hos alla individer med grav G-6-PD-brist, och graden av hemolys kan även variera inom samma familj. Orsaken till detta är inte känd.

Vid akut hemolys ses en klinisk bild som beskrivits ovan. Laboratorievärdena visar kraftig retikulocytos och andra tecken på hemolys, såsom sänkt haptoglobin, förhöjt LD-värde och bilirubinemi. Dessutom ses mörk urin, orsakad av kraftig hemoglobinuri. I det tidiga förloppet kan man se Heinz-kroppar i erythrocyterna, och vid svår hemolys ses även sfärocyter och fragmentocyter.

Ibland svårt ställa diagnos

Diagnosen verifieras genom påvisande av nedsatt enzymaktivitet. Att

upptäcka G-6-PD-brist hos en »frisk» individ, utan hemolys, bereder ingen svårighet. Däremot kan man hos en person med lindrig G-6-PD-brist, strax efter en hemolytisk period, stöta på vissa problem. När de äldre erythrocyterna, som innehåller mindre mängd enzymer, försvunnit från blodbanan och ersatts av yngre, enzymrikare celler närmar sig enzymnivån den normala. Under dessa förhållanden måste misstanken om G-6-PD-brist väckas när nivåerna inte är förhöjda, trots retikulocytstegring. Personer med grav brist har dock även vid en hemolytisk episod låga enzymnivåer.

Profylax viktigast

Terapin inriktar sig i första hand på profylax. Individer med G-6-PD-brist ska undvika de läkemedel som kan framkalla hemolys, t ex nitrofurantoin (Furadantin), sulfametoxazol (t ex Bactrim) och antimalariamedel (t ex Fansidar). Vid svår hemolys ges blodtransfusioner och, för att undvika njurskada på grund av hemoglobinuri, rikligt med vätska. Givetvis ska bondbönan undvikas.

Kommer att bli vanligare

Det svenska sjukdomspanoramat är inte statiskt. Inte minst har invandringen de senaste fyrtio åren bidragit till detta. Den tidigare folksjukdomen tuberkulos, som på 1970-talet ansågs i det närmaste utrotad i Sverige, har numera blivit en differentialdiagnos att räkna med. Även andra sjukdomar, t ex Chagas' sjukdom, diagnostiseras nu i Sverige, även om patienten inte smittats här. G-6-PD-brist, som liksom favism är ett vanligt tillstånd i många befolkningar, är än så länge en ovanlig diagnos hos oss, kanske för att bruket av bondbönan i vårt land fallit i glömska. Sannolikt har invandringen från länder där G-6-PD-brist förekommer i betydligt högre frekvens lett till att en hel del svenskar idag lider av denna enzymbrist. Mannen i föreliggande fallbeskrivning hade köpt sina bönor på en s k självplockningsodling strax söder om Göteborg. Vid förfrågan på Saluhallstorget i Göteborg fanns bondbönan även där att inhandla. Det är naturligt att ställa sig frågan om denna orsak till akut hemolys kommer att bli vanligare i vårt land.

Referenser

1. Luisada A. Favism. A singular disease chiefly affecting the red blood cells. *Medicine* 1941; 20: 229-50.
2. Landl JH. Blood – textbook of hematology. 1st ed. Boston: Little, Brown and Co, 1987: 338-45.
3. Kattamis CA, Kyriazakou M, Chaidas S. Favism. Clinical and biochemical data. *J Med Genet* 1969; 6: 34-41.

4. Lederer R. A new form of acute haemolytic anemia, »Baghdad spring anemia». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1941; 34: 387-94.
5. Szeinberg A, Sheba C, Hirshorn N, Brodonyi E. Studies on erythrocytes in cases of past history of favism and drug induced acute hemolytic anemia. *Blood* 1957; 12: 603-13.
6. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. *Williams Hematology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1995: 564-81.
7. Luzzatto L, Usanga EA, Reddy S. Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficient red cells: Resistance to infection by malarial parasites. *Science* 1969; 164: 839-42.
8. Champe PC, Harvey RA. *Biochemistry*. 1st ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1987: 143-6.
9. Babior BM, Stossel TP. *Hematology – a pathophysiological approach*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1994: 126-33.