

**OBSERVACIONS EPIDEMIOLÒGIQUES DEL FAVISME:  
RELACIÓ AMB ELS ACTUALS CONCEPTES  
ETIOPATOGÈNICS**

Comunicació presentada el dia 23 d'octubre de 1962 pel doctor

**R. SURINYACH**

Ex-Professor adjunt de la Facultat de Medicina de Barcelona

## I. EPIDEMIOLOGIA I MÈTODES EMPRATS

Fa dotze anys el favisme era considerat com una malaltia mediterrània, principalment de les illes de Sardenya i de Creta, amb alguns casos esporàdics al continent. A Catalunya se n'havien diagnosticat solament quatre o cinc malalts, cada un d'ells presentant-se com una raresa, sense que el seu estudi hagués pogut reunir les dades suficients per a donar interès a una comunicació.

El 1950 em passaren la notícia de dos germans de Maó (Menorca), els quals cada vegada que menjaven faves sofrien una intoxicació amb hemoglobinúria, anèmia i unes quantes setmanes de gran prostració. Comentant aquests dos casos amb el Prof. PEDRO-PONS decidírem d'ajuntar-los amb tres malalts que ell havia vist com a consultor. D'aquesta manera, anant a cercar els malalts a llurs cases, poguérem recollir dades i, de més a més, saber d'alguns altres. Després escrivírem plegats la comunicació en la qual reunírem una primera sèrie d'observacions molt desigualment estudiades, <sup>1</sup> la qual sèrie anà seguida d'altres per part meva. <sup>2, 3, 4</sup>

El resultat més valuós epidemiològicament de les primeres sèries d'observacions fou: *a)* l'aspecte tòxic i no al·lèrgic dels accessos, i *b)* que l'arbre genealògic d'alguns d'aquells malalts tenia branques situades a Menorca, precisament el lloc d'on jo havia rebut les primeres notícies sobre la presència de la malaltia en terres catalanes. Immediatament vaig escriure al director del *Diccionari Català-Valencià-Balear* demanant-li si tenia en alguna fitxa encara no publicada, referències de trastorns provocats per les faves al seu país natal, Menorca. El Sr. Moll em contestà amb una àmplia confirmació.

A Maó, on vaig anar de seguida, no aparegué rastre de la malaltia, a part els dos casos esmentats.

En canvi, dos dies després, a la part occidental de l'illa, la regió de Ciutadella, metges i profans em parlaven d'abundantíssims casos d'icterícies catarrals, còlics hepàtics, al·lèrgia a les faves, hemoglobinúries, anèmies i molt particularment d'unes llargues adinàmies que coincidien amb l'època de les faves. En el refraner popular vaig trobar també una referència al síndrome produït per inhalació: "Qui de fetge va, que no passi pel favar". L'entitat nosològica era, això no obstant, desconeguda.

Per tal de portar endavant les investigacions, de seguida de tornada a Barcelona vaig assegurar-me la col·laboració de l'antropòleg i genetista Prof. S. ALCOBÉ, de l'hematòleg Dr. C. A. LLEBARIA, i de personal auxiliar. Una segona expedició fou suportada econòmicament per la Càtedra del Prof. PEDRO-PONS i pel C. S. I. C.

Previs contactes amb les autoritats de Ciutadella i amb la col·laboració de tots els metges de la població, ens installàrem a l'Hospital Municipal. En departaments separats, jo obtenia una història clínica detallada, seguida de proves d'allèrgia amb un extret dialitzat de faves. Després, el Dr. ALCOBÉ feia un arbre genealògic de cada malalt, arbres que calia connectar sovint amb els d'altres malalts emparentats. Finalment, el Dr. LLEBARIA feia els exàmens de sang que havíem considerat més convenients i factibles per a un estudi en sèrie: Recompte d'eritròcits, Hemoglobina, Valor globular, Reticulòcits, Resistència globular osmòtica, Recompte de leucòcits, Fórmula leucocitària i Grups sanguinis ABO. Les extensions foren arxivades per a poder fer a Barcelona: mida globular i corbes de Price-Jones.

Els resultats de l'estudi genètic, allèrgic i hemàtic de 30 malalts menorquins han estat ja publicats a la nostra ponència al *IV Congrés Internacional d'Higiene i Medicina Mediterrànies*, i no és cas de discutir-los aquí.<sup>5</sup>

El fet de poder estudiar 30 malalts amb un criteri uniforme i el fet mateix d'observar per primera vegada un focus verge resultaren valuosíssims, ja que en les malalties lligades a la genètica i a les condicions econòmico-socials, cada nou focus estudiat pot aclarir problemes, com més endavant veurem. D'altra banda, aquest focus tenia una morbiditat afectant el dos per cent d'un nucli de població de 12.000 habitants, situant-se així, per la seva densitat, a continuació del de Sardenya, i per les facilitats d'estudi, en la mateixa categoria.

Breument esmentaré els treballs epidemiològics que vaig emprendre simultàniament amb l'estudi del focus menorquí:

1. Una enquesta als principals llocs d'emigració dels menorquins,
  - a) Fort de l'Eau (Algèria) amb troballa de casos.
  - b) Còrdova (Argentina) negativa.
2. Una enquesta als metges de Mallorca, negativa.
3. Una enquesta als metges de Còrsega, negativa.
4. Una enquesta als metges d'Extremadura, negativa.
5. Una enquesta als metges de Creta, amb resultats enormement més positius que els reportats en la literatura.

6. Un viatge a Portugal, on, després d'haver assenyalat en la meua conferència d'ingrés a la *Sociedade de Geografia de Lisboa* que era molt probable l'existència del favisme a la regió que havia prèviament explorat de Ribateijo, la malaltia fou trobada, uns quants mesos més tard, pels metges així advertits i en col·laboració amb l'autor a la capital mateixa d'aquella regió.<sup>6</sup>
7. Un viatge a Sardenya amb una enquesta molt positiva a l'Alguer, on també, amb l'ajuda del bibliotecari de la ciutat, trobarem la més antiga referència concreta sobre la malaltia. En el diccionari *Sardu-Italianu* d'Ispanu, publicat l'any 1850, figura el terme *affaàre*, traduït per «morire per aver mangiato fave fresche».
8. Dues setmanes a la clínica del Prf. Marcolongo a Càller, i observació dels focus importantíssims del sud de Sardenya, amb accés als ben nodrits arxius d'aquella càtedra.
9. L'estudi massiu fet a Caldetes, Barcelona, de tota una família procedent de Sierra de Yeguas, que, gràcies a ulteriors contactes amb els metges d'aquella població, permeté de localitzar un petit focus en aquelles terres de Màlaga. Alguns d'aquests malalts pogueren ésser hospitalitzats i estudiats exhaustivament a Barcelona.
10. Nous viatges a Ciutadella per a seguir-hi l'evolució del problema sanitari.
11. Diverses conferències i publicacions de divulgació.

De tota aquesta informació epidemiològica, n'he pogut extreure algunes conclusions originals, que exposaré a continuació tot contrastant-les amb l'evolució actual de conceptes.

## II. EL FAVISME PER INHALACIÓ

La literatura reportava fins a l'any 1950, copiant-ho uns llibres dels altres, una descripció estereotipada. Segons ella, un individu passava per un camp de faves i queia «com siderat pel llamp». En plena teoria al·lèrgica, això s'atribuïa al pol·len de la planta. Per altra part, l'estil de la descripció ja denota la procedència de les informacions sorgides en llocs tan apartats i quasi llegendaris com l'interior de Sardenya i de Creta.

Amb l'ajuda dels col·laboradors botànics P. MONTSERRAT i R. FONT, de la Secció d'Aerobiologia de l'Institut de Biologia Aplicada (C. S. I. C.), poguérem demostrar la poca difusió del pol·len de la *Vicia Faba*, i després jo,

a través dels malalts de Menorca, evidenciar que el síndrome inhalatori és: a) predominantment un mareig sensorial, b) degut a inhalació dels osmyls de tota la planta, c) que ocorre només com a cosa secundària i clínicament benigna als qui sofreixen favisme per ingestió, i és àdhuc difícil d'excloure la intervenció de factors psico-somàtics.

### III. LES CONDICIONS ECONÒMICO-SOCIALS I DE GEOGRAFIA HUMANA DELS FOCUS OBSERVATS I LA DISTRIBUCIÓ DE LA MALALTIA

L'observació dels focus de Menorca em permeté d'establir, crec que definitivament, les condicions requerides perquè perduri un *focus* de favisme. Són aquestes:

*L'existència d'un centre d'endogàmia sobre una població les circumstàncies econòmico-socials de la qual inciten al consum de faves tendres.* Circumstàncies juntes que es donen gairebé exclusivament en alguns llocs isolats del Mediterrani.

Aquestes condicions es reunien particularment a la zona de Ciutadella, on potser el 80 % de la població autòctona repeteix una trentena de cognoms i on les faves constituïen un monocultiu, incitant al seu consum al moment que són més actives, és a dir, sortides de la planta. En una ponència al *III Congrés Europeu d'Al·lèrgia* de Florència,<sup>7</sup> abans que es coneguessin els experiments fets amb la primaquina als penals nord-americans, em vaig atrevir a afirmar: «Crec que el concepte mediterrani de la malaltia ha de revisar-se sense prejudicis. Podria ocórrer que els pocs casos no-mediterranis que en coneixem fossin en realitat els que corresponen proporcionalment al consum de faves. Em sembla que existeix relació potencial entre les faves i l'hemòlisi arreu del món».

A la llum dels nous casos trobats a molts llocs — jo mateix n'he vistos en gitanos<sup>8, 9</sup> — i de les analogies amb allò que es coneix de disposició genètica per al grup de la primaquina, el meu punt de vista ha quedat parcialment confirmat, amb variacions quantitatives degudes a la concentració d'elements genètics.

### IV. EIXAMPLAMENT DE LA BASE ETIOLÒGICA

També el focus de Menorca permeté d'eixamplar la base etiològica del favisme històric afegint nous aliments hemolitzants sobre el mateix grup de

població. Això em va portar a un intent de substituir la designació favisme per la de *Síndrome d'Hemòlisi Alimentària* que abracés tots els aliments reconeguts com a productors d'hemòlisis similars a la del favisme.

*Aliments dels quals hom ha trobat acció hemolítica*

- PÈSOLS (MARCOLONGO i col·laboradors, i posteriorment, SURINYACH)
- FIGUES DE MORO, MONGETES i ESPÀRRECS (SURINYACH)
- MAGRANES (MARCOLONGO)

En indagar aquestes hemòlisis menys importants en el grup compacte de malalts estudiat a Menorca, la proporció trobada i les correlacions vénen anotades en el quadre a continuació :

*Correlacions trobades a Menorca*

	Nombre de casos	Faves	Pèsols	Figues de moro	Mongetes	Espàrrecs
FAVES . . . . .	29	—	10	13	4	2
PÈSOLS . . . . .	11	10	—	3	3	2
FIGUES DE MORO . . . . .	13	13	4	—	4	0
MONGETES . . . . .	4	4	3	4	—	0
ESPÀRRECS . . . . .	2	2	2	0	0	—

La proposta de designació *Hemòlisi Alimentària* fou presa en consideració i àmpliament discutida.<sup>10</sup> Finalment el seu interès quedà desplaçat per la troballa d'un gran nombre de drogues capaces de provocar el síndrome sobre un grup similar de malalts.

*Algunes drogues reconegudes com a productores d'hemòlisi en el grup dels susceptibles a la primaquina<sup>11</sup>*

Primaquina	Fenilhidrazides	Àcid acetilsalicílic
Plasmoquina	Sulfoxones	Furazolidona
Pentaquina	Fenacetina	Sulfametoxipiridacina
SN 3883	Sulfacetamida	Salicilazosulfopiridina
CN 1110	Tiazosulfona	Naftalè
SN 15324	Antipirina	Àcid paraminosalicílic
Sulfamides	Probenecid	Piramidón
Acetanilides	Furadantina	

## V. TEORIES PATOGENIQUES

La malaltia fou considerada primerament com a tòxica (1894) en el sentit d'una toxicitat en l'origen de les faves o de certes collites de faves, unes suposades més tòxiques que altres.

La teoria al·lèrgica fou llançada per PESCI i per LUSENA (1921), basada sobre la brusquedat en l'aparició de la malaltia després de la ingestió, a vegades d'una molt petita quantitat de faves. Fou també fundada en l'existència ja esmentada de casos de favisme per inhalació, en el resultat suposat d'algunes proves cutànies i en els períodes refractaris de després dels atacs.

Em va correspondre, des de 1951,<sup>5, 7, 12</sup> de tractar severament aquesta teoria. A part que mai no ha estat ortodox d'admetre amb poques proves un nou síndrome al·lèrgic sempre fix, sobre un òrgan de xoc allunyat de la porta d'entrada de l'antigen, vaig poder constatar el que segueix:

a) Molts casos de favisme són congènits i apareixen a la primera ingestió de faves, mentre que l'allèrgia congènita és molt més rara.

b) El síndrome no està limitat a la ingestió de faves, sinó lligat també a d'altres aliments com els assenyalats abans, integrats per proteïnes aparentment sense a penes relació com a tals.

c) En la meua llarga sèrie d'observacions al voltant de 50 casos no hi ha a penes antecedents ni aspecte d'allèrgia exògena en els malalts, sinó més aviat en alguns un llenguatge clínic clarament d'intoxicació.

d) Els períodes refractaris de després dels atacs tenen una firmesa i una durada no comparables als molt més dubtosos que es veuen en l'allèrgia clínica.

e) Les proves cutànies fetes per mi amb tècnica més acurada o perfeccionada que els meus predecessors (dialitzats, abundància de controls, etc.), han resultat sempre negatives.

No podent, doncs, considerar el favisme com a al·lèrgia, havia de considerar-lo com a tòxic, bé que d'una toxicitat condicionada o, per dir-ho així: una susceptibilitat al tòxic.

Però al costat de molts casos observats que presentaren característiques clíniques de toxicitat, alguns altres semblaven trobar-se al llindar dels fenòmens immunològics de l'allèrgia, per la qual cosa vaig plantejar teòricament la pos-

sibilitat d'una eventual antigenització del tòxic i arribar d'aquesta manera a una concepció o teoria dual: *Fonamentalment, una toxicitat genèticament condicionada; eventualment, alguna forma d'antigenització del tòxic.*

Crec que, per exclusió, la toxicitat ha de radicar forçosament en alguna de les fitoaglutinines de la *Vicia Faba*, comunes al gra i a la planta, i que també han estat assenyalades en les altres plantes del grup esmentat.

Les fitoaglutinines han quedat situades des de LANDSTEINER, i ningú no les ha canviades de lloc, en els límits entre la toxicitat i la immunologia.<sup>13</sup>

Els darrers anys s'ha avançat molt en la localització de certs trastorns enzimàtics del metabolisme de l'hemoglobina que transcorren paral·lels a una susceptibilitat per a l'hemòlisi.

S'han trobat mètodes per a reconèixer *in vitro* la sang dels individus susceptibles. Aquests es basen en: *a)* la baixa taxa de *glutation* en els susceptibles;<sup>14</sup> *b)* la inestabilitat d'aquest *glutation*; *c)* la disminució en l'activitat de la glucosa 6 fosfat dehidrogenasa dels eritròcits,<sup>18</sup> i *d)* les diferències en la formació de cossos de Heinz després d'incubar la sang amb l'agent hemolitzant.<sup>19</sup>

No es troba diferència *in vitro* entre el comportament dels eritròcits dels susceptibles a les drogues i els de favisme. En canvi, *in vivo*, existeixen diferències, com veurem més endavant.

Han sorgit diverses hipòtesis suggestives sobre el mecanisme íntim del trastorn enzimàtic, però no entrarem en aquest terreny, ja que aquesta comunicació ha de transcórrer, segons el títol, per unes línies més concretes, aquelles que poden relacionar-se amb les nostres observacions epidemiològiques.

Per una part, la participació enzimàtica descoberta explica el fenomen de gallet o de dispar de la crisi de favisme que en molts malalts, bé que no en tots, pot fer la impressió de reacció al·lèrgica.

D'altra banda, els experiments d'hemòlisi amb eritròcits marcats permeten d'explicar el període refractari de després de l'atac per l'esgotament de la població vella i més susceptible dels eritròcits.

La meua hipòtesi sobre la patogènia fonamental del favisme, consistent en una acció tòxica condicionada, no ha quedat contradita, sinó aclarida en assenyalar-se una deficiència enzimàtica transmesa genèticament com la veritable condició requerida per part de l'eritròcit.

Queden encara alguns punts que mantenen en alguna forma la segona part de la meua teoria: la possibilitat d'eventuals mecanismes d'antigenització del tòxic.



Entre els aspectes favorables a això citaré :

a) Els accessos de favisme són clínicament més brutals que els de la primaquina, b) alguns sensibles a la primaquina poden menjar faves impunement, c) la presència d'anticossos específics provocats per les faves que han estat reportats darrerament per KANTOR, ARBESMAN i altres <sup>15, 16, 17</sup> en casos aïllats.

La presència d'anticossos, àdhuc de reagines, no és necessàriament la demostració d'una al·lèrgia clínica. Pot ésser merament conseqüència de la densitat o sobrecàrrega ambiental de contacte com en el cas dels aliments o del que es veu en algunes professions, com són forners i tractants de bestiar. Això no obstant, és sempre un procés immunològic del qual almenys sabem que en els casos abans citats va camí de l'allèrgia clínica. <sup>20</sup>

De moment, doncs, la teoria dual, considerant la majoria de casos de favisme com a condicionats per un tòxic, i admetent per a uns altres (els de més influència ambiental i generalment situats en els focus històrics de la malaltia) una possible antigenització del tòxic no solament no queda descartada amb els coneixements actuals, sinó que àdhuc amb lleugeres modificacions es podria plantejar de nou com a actualíssima hipòtesi de treball.

#### BIBLIOGRAFIA

1. PEDRO-PONS, A. i SURINYACH, R., *Relaciones del Fabismo con el llamado «desorden hemático mediterráneo». Primeras observaciones en España.* «Med. Clín.», v. 15, p. 229-32, 1950.
2. SURINYACH, R., *Contribución al estudio de las hemopatías mediterráneas y del Fabismo. Un foco balear.* «Med. Clín.», vol. 16, p. 157-63, 1951.
3. SURINYACH, R., *Hallazgo de un importante foco de fabismo en España, Menorca.* Comunicació a la Societat d'Hematologia de Barcelona, 16 feb. 1951.
4. SURINYACH, R., *Favismo in Spagna.* Com. al III Congreso Int. d'Igiene e Med. Mediterranea. Llibre d'Actes, p. 312-14, Palermo 1951.
5. SURINYACH, R., MARCOLONGO, F., ALCOBÉ, S. i LLEBARÍA, C. A., *Fabismo y Hemolisis Alimentaria.* Ponencia oficial del IV Congreso Internacional de Higiene y Medicina Mediterráneas. 94 pàgs., Barcelona 1953.
6. GUERREIRO NUNES, F., ALBERGARIA MARTINS i SURINYACH, R., *La hemolisis alimentaria en Portugal. Un caso mortal de Fabismo.* «Med. Clín.», v. 18, p. 411-12, 1952.
7. SURINYACH, R., *Alimentary factors increasing allergic conditions.* 13 p. Atti. del III Congresso Europeo di Allergologia, Firenze 1956.
8. ROTELLAR, E. i SURINYACH, R., *Anuria grave por fabismo tratada con riñón artificial.* «Med. Clín.», v. 32, p. 117-19, 1959.
9. ROTELLAR, E., MISERACHS, M., COLL-SAMPOL, I. i SURINYACH, R., *Insuffisances rénales aiguës par hémolyse de la totalité des hématies du malade.* «La Presse Médicale», v. 69, p. 1.429-32, 1961.
10. SANSONE, G., PIGA, A. M. i SEGNI, G., *Il Favismo.* 225 pàgs., Ed. Minerva Medica, Torino 1958.

11. BEUTLER, E., *Drug-induced Hemolytic Anemia*. Chapter 32 of the «Metabolic Basis of Inherited Disease», p. 1.033, Mc. Graw-Hill, 1960.
12. SURINYACH, R., *Teoría original sobre la patogenia del Fabismo*. «Med. Clín.», v. 17, p. 126-27, 1951.
13. LANDSTEINER, K., *The specificity of Serological Reactions*. p. 4, 5 i altres. Harvard Univers. Press, 1947.
14. SANSONE, G. i SEGNI, G., *Prime determinazioni del Glutazione (G.S.H.) ematico nel favismo*. «Boll. della Soc. Ital. di Biol. Sperimentale», vol. 32, p. 456-58, 1956.
15. KANTOR, S. i ARBESMAN, C. E., *Serologic studies on favism*. «Journal of Allergy», v. 30, núm. 2, 1959.
16. ROTH, K. L. i FRUMIN, A. M., *Studies on the hemolytic principle of Fava bean*. «J. of Lab. and Cl. Med.», v. 55, p. 695-700, 1960.
17. GREAGER, W. P. i GRIFFORD, H., *Some Interrelationship of blood and the Fava Bean principle in vitro*. «Blood», v. , p. 721, 1952.
18. SANSONE, G. i SEGNI, G., *Nuovi aspetti dell'alterato Bio-Biochimismo degli eritrociti di favici: assenza pressoché completa della Glucosa-6 P Deidrogenasi*. «Boll. della Soc. Ital. di Biologia Sperimentale», vol. 34, p. 327-29, 1958.
19. BEUTLER, E., DERN, R. J. i ALVING, A. S., *An in vitro test for sensitivity of erythrocytes to primaquine*. «J. of Lab. and Cl. Med.», v. 45, p. 40-50, 1955.
20. SURINYACH, R., *Natural History of Favism with regard to its presumed relationship with Allergy*. Comunicació al IV Congrés Internacional d'Al·lèrgia. New York 1961.