

# **IPERTERMIA MALIGNA (MH)**

**Dott. ssa MARIA BEATRICE PANICO**

# Ipertermia maligna (MH)

- Reazione **catabolica iperacuta** scatenata nei muscoli scheletrici dall'esposizione ad alcuni anestetici in individui geneticamente predisposti
- La suscettibilità all'MH (MHS) è ereditata come tratto autosomico dominante

# MH: incidenza

- Incidenza: 1/2000 nella popolazione francese (dati genetici, Monnier et al, 2002)
- Prevalenza di MHS; 1/200 nel Quebec (analisi genetiche)
- Incidenza per anestesia: 1/50.000 negli adulti; 1/10.000 nei bambini

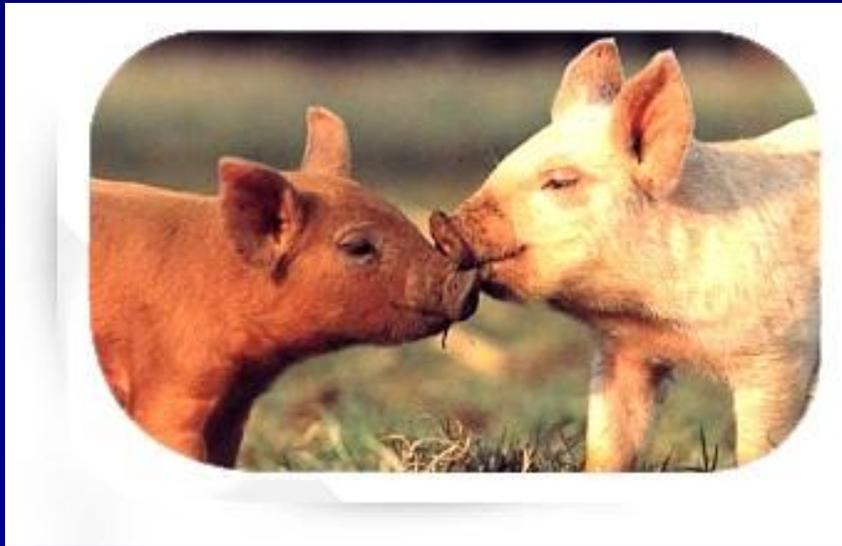
# Sostanze scatenanti MH

- **Anestetici volatili:** alotano, sevoflurano, desflurano, enflurano, isoflurano, metossiflurano
- **Scala di potenza:**  
alotano > isoflurano > enflurano > metossiflurano (Britt et al, 1996)
- **Miorilassanti depolarizzanti:** succinilcolina (ruolo del clorocresolo, Pessah et al, 1996)

# Fattori scatenanti MH

- **Stress psico-fisico**: concausa e talora unica causa in soggetti con MHS
- **Sindrome porcina da stress** (Mickelson JR et al, 1996)

# Sindrome porcina da stress



Ottimo modello sperimentale per MH

- In risposta a stress o ad esposizione ad alotano e consimili, alcuni maiali presentano contrattura muscolare diffusa e rabdomiolisi.
- Questi animali presentano una mutazione Arg615Cys nel gene porcino RYR-1 (sul cr. 6) che si trasmette con carattere autosomico recessivo (Fujii et al, 1991).
- La condizione di omozigosi è associata ad un fenotipo simile alla MH.

# Fisiopatologia (1)

## ■ Cascata di eventi

- ↳ Incremento del calcio intracitoplasmatico

- ↳ Iperattività muscolare ed ipermetabolismo

- ↳ Rabbdomiolisi e febbre

# Fisiopatologia (2)

- Aumentato rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico (SR)
  - Probabilmente prodotta da un cattivo funzionamento del RYR1
- Gli agenti scatenanti produrrebbero un incremento dell'attività del RYR1
- Dantrolene inibisce il RYR1

# Fisiopatologia (3)

- L' ATP muscolare è consumato da
  - ü Apparato muscolare contrattile
  - ü Pompa di reuptake del calcio del SR
- Incremento del metabolismo aereobico per produrre ATP
  - Calore e CO<sub>2</sub> sono prodotti intermedi
- **Accumulo di calcio nei mitocondri:** fallimento del compenso tramite metabolismo aerobico
- Incremento del metabolismo anaerobico
  - ∅ Acidosi lattica

# Meccanismi fisiopatogenetici e sintomi correlati (1)

q Incremento del calcio intracitoplasmatico

✓ Spasmi muscolari: massetere, generalizzati

✓ Produzione di calore

✓ Ipermetabolismo

✓ Rabbdomiolisi

# Meccanismi fisiopatogenetici e sintomi correlati (2)

## ■ Rabbdomiolisi

- | Dolori muscolari
- | Mioglobinuria: può causare danno renale
- | Incremento di creatin chinasi (CK) e  $K^+$
- | Aritmie cardiache

# Meccanismi fisiopatogenetici e sintomi correlati (3)

## ■ Ipermetabolismo

- u Acidosi

- u Deplezione di ATP

- u Ipossiemia

- u Produzione di calore

- u Tachicardia

# Manifestazioni cliniche e di laboratorio (1)

- Di solito, MH si manifesta per la prima volta in sala operatoria
- MH si può presentare anche nelle prime ore di risveglio dall'anestesia.
- MH può **NON** presentarsi per esposizione ad ogni agente scatenante. Le manifestazioni cliniche possono dipendere dalla **mutazione genetica**, **dose** dell'agente scatenante o **durata** dell'esposizione.

# Manifestazioni cliniche e di laboratorio (2)

## ■ Apparato muscolare

– Rigidità

– Debolezza

– Rabdomiolisi  mioglobinuria   
insufficienza renale

– IperCKemia

– Acidosi lattica

– Iperkaliemia  aritmie cardiache

# Manifestazioni cliniche e di laboratorio (3)

## u Sistema neurovegetativo

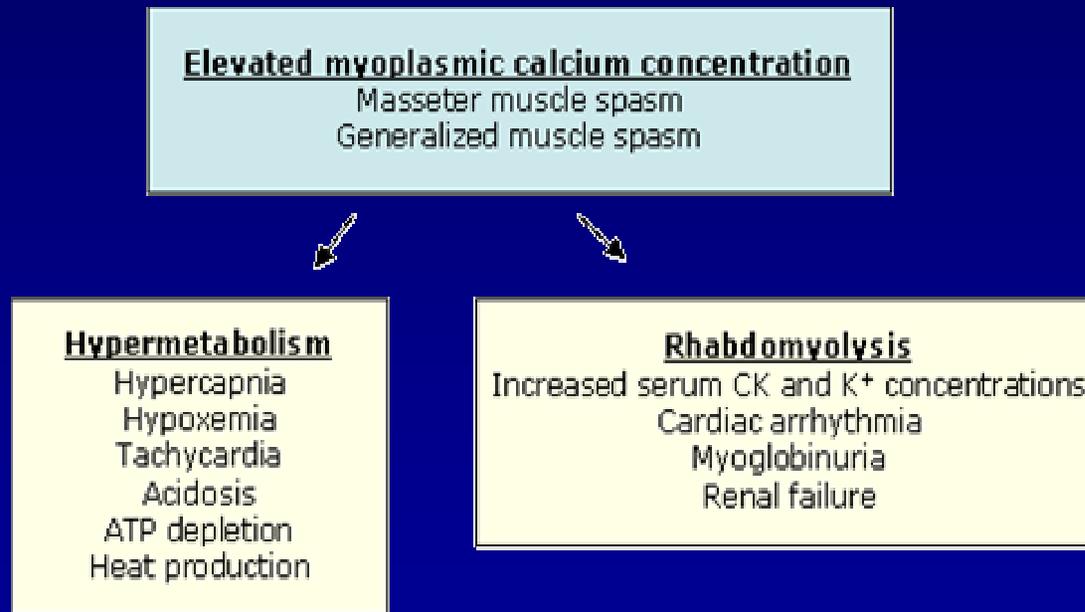
v iperattività del sistema simpatico indotta dall'iperkaliemia e dall'aumento della concentrazione ematica di catecolamine

- I Iperventilazione: ipercapnia, ipossiemia
- I Tachicardia
- I Instabilità emodinamica

# Manifestazioni cliniche e di laboratorio (4)

- Ipertermia: incremento di 1-2 °C ogni 5 minuti
- Cianosi
- Sudorazione profusa

# Figure 1. Clinical Features of Malignant Hyperthermia Susceptibility



# Storia naturale della MH

... MH è mortale se non si instaura una terapia adeguata e tempestiva!!!

✓ Anche dopo trattamento adeguato, il paziente rimane a rischio di

**S** insufficienza renale

**S** coagulazione vasale disseminata

**S** recrudescenza della MH entro 24-36 h dall'episodio (Fortunato et al, 2000)

# Terapia (1)

- L Essenziale la diagnosi precoce, altrimenti MH è letale
- Sospensione della somministrazione degli agenti scatenanti
- Somministrazione di dantrolene sodico e.v., inibitore selettivo del RyR1.

# Terapia (2)

- **Dose iniziale: 2.5mg/kg** di peso corporeo fino ad un max di **10mg/kg**. Nelle 24-48h successive: **1mg/kg** ogni 4-8h.
- **Tossicità acuta è scarsa**
- Non somministrare altri bloccanti dei canali del calcio per rischio di iperkaliemia mortale
- **Dantrolene può aggravare una astenia muscolare preesistente**

# Terapia (3)

- | Assistenza ventilatoria
- | Riduzione della temperatura corporea: infusione ev di soluzioni ghiacciate, applicazione di impacchi ghiacciati (inguine, ascelle, collo), lavaggio nasogastrico con soluzioni ghiacciate. Interrompere queste misure quando la temperatura corporea raggiunga i 38,5°C
- | Trattamento delle aritmie cardiache (non usare calcio antagonisti!!!!)

# Terapia (4)

- ∅ Monitoraggio dei valori ematici di elettroliti, CK, dosaggio ematico ed urinario della mioglobina
- ∅ IperKaliemia: ventilazione assistita, glucosio ed insulina
- ∅ Acidosi: bicarbonato di sodio
- ∅ Assicurare una diuresi di 2ml/kh/h: mannitolo, furosemide, liquidi ev.
- ∅ Monitoraggio delle funzioni vitali per almeno 48h (25% rischio di recidive)

# Misure preventive

- Nel sospetto di MH, EVITARE TUTTI GLI AGENTI SCATENANTI!!!
- Non utilizzare succinilcolina in pazienti con miotonia
- Evitare gli agenti scatenanti MH in pazienti con CCD, MmD, Distrofia muscolare di Duchenne e di Becker, paralisi periodica ipokaliemica, paramiotonia, miotonia fluctuans.

# MH:DIAGNOSI

- Test di contrazione in vitro (IVCT) O test di contrazione con caffeina/alotano (CHCT):realizzato su biopsia muscolare. I pazienti sono classificati come negativi (MHN), suscettibili ad MH (MHS), dubbi (MHE) in base al grado di contrazione del campione muscolare esposto a dosi crescenti di caffeina ed alotano. **Sensibilità: 99%; specificità: 93.6% (Ording et al,1997)**
- Nei soggetti con MHS compare contrazione significativa a concentrazioni inferiori rispetto al muscolo normale

# Test di contrattura

- Biopsia di muscolo vasto laterale o mediale di almeno 2 g
- Test effettuato entro 5 h dal prelievo
- Campioni di muscolo di 100-150 mg di peso sono montati in una camera contenente una soluzione tampone e sottoposti a stimolo elettrico massimale
- Misurazione della contrazione isometrica ottenuta dopo esposizione ad alotano e caffeina.
- **Esistono due protocolli**

# European MH Group

- **Suscettibilità a MH (MHS):** contrazione di 0.2 g o più dopo esposizione ad alotano al 2% (o meno) e a 2 mmol/L di caffeina (o meno)
- **Dubbia suscettibilità a MH (MHE):** contrazione dopo esposizione solo ad alotano o solo a caffeina
- **Assente suscettibilità a MH (MHN):** assenza di contrazione significativa dopo esposizione ad entrambi gli agenti

# North America MH Group

- **Suscettibilità a MH (MHS):** contrazione  $>0.7$  g dopo esposizione ad alotano al 3% e  $>0.3$  g dopo esposizione a 2 mmol/L di caffeina
- **Dubbia suscettibilità a MH (MHE):** contrazione compresa tra 0.5-0.7 g dopo esposizione ad alotano al 3%
- **Assente suscettibilità a MH (MHN):** assenza di contrazione significativa dopo esposizione ad entrambi gli agenti

# DIAGNOSI (2)

## ■ Test genetico:

- ✓ Ricerca delle mutazioni nei geni della MHS
- ✓ Le mutazioni in RYR1: presenti nel 50% dei soggetti affetti

# MH: Genetica

- E' un disordine geneticamente eterogeneo
- Finora sono stati descritti 6 MHS genes, ovvero geni della suscettibilità all'ipertermia maligna.

## Molecular Genetics of Malignant Hyperthermia Susceptibility

Locus Name	Gene Symbol	Chromosomal Locus	Protein Name
MHS1	<i>RYR1</i>	19q13.1	Ryanodine receptor 1
MHS2	SCN4A	17q11.2-q24	Voltage-dependent sodium channel type 4 alpha subunit
MHS3	<i>CACNA2D1</i>	7q21-q22	Dihydropyridine-sensitive L-type, calcium channel alpha-2/delta subunits
MHS4	Unknown	3q13.1	Unknown
MHS5	<i>CACNA1S</i>	1q32	Voltage-dependent L-type calcium channel alpha-1S subunit
MHS6	Unknown	5p	Unknown

# Recettore tipo 1 per la rianodina (RYR1)

- Canale di rilascio degli ioni calcio dalle cisterne terminali del reticolo sarcoplasmatico (SR)
- Più di 60 mutazioni descritte finora (McCarthy et al, 2000)
- Mutazioni in RYR1 si trovano nel 50-70% dei casi di MHS (Rueffert et al, 2002)

# RYR1 (2)

- Il canale funzionale è un **omotetramero** e rilascia il calcio accumulato nel SR in risposta alla depolarizzazione della membrana   
**accoppiamento eccitazione-contrazione**
- Le **mutazioni del RYR1** producono alterazione della concentrazione intracellulare di calcio a causa di un “**canale beante**” o alterazione dell’interazione con il canale voltaggio dipendente, CACNA1S (Nelson, 2002)

# RYR1 (3)

La maggior parte delle mutazioni è stata rinvenuta in tre siti

- ✓ Regione N-terminale (da aminoacido 35 a 614)
- ✓ Regione centrale (da aa 2117 a 2458)
- ✓ Regione C-terminale ( da aa 3916 a 4973)

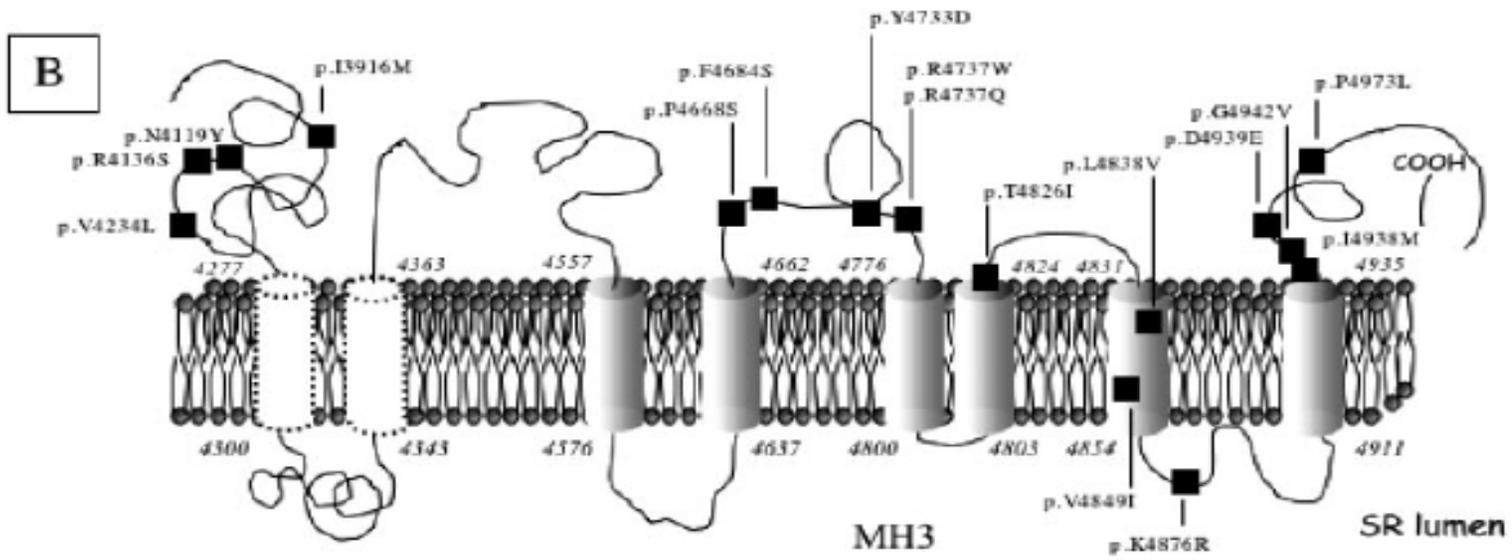
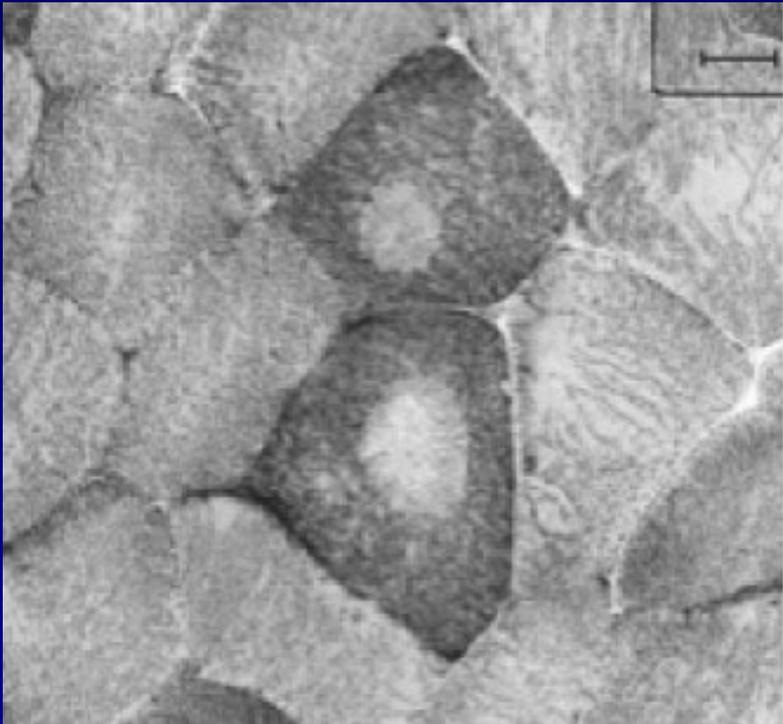


FIGURE 1. Mapping of the RYR1 mutations associated with MHS. **A:** Distribution of mutations in the different exons of the MH domains 1, 2, and 3. The RYR1 mutations have been reported in the literature as MHS mutations. **B:** Mapping of the mutation associated with MHS in the C-terminal region according to the proposed model of RYR1 [Du et al., 2003].

## Recettore per la rianodina tipo 1 (RYR1)

# MH: al di fuori delle crisi



- I pazienti non presentano miopatia clinicamente rilevante.
- Possono presentare incremento dei livelli di CK (Weglinski et al, 1997)
- Possono presentare cores e minicores in una biopsia di muscolo (Quane et al, 1994; Shepherd et al, 2004)