

# Hipertermia Maligna



**José Luiz Gomes do Amaral**  
**Helga Cristina Almeida da Silva**  
**Brenda Kail**

*Centro de Estudo, Diagnóstico e Investigação de Hipertermia Maligna - CEDIHMA*

***[www.anestesiologia.unifesp.br](http://www.anestesiologia.unifesp.br)***



# Músculo esquelético



**Helga Cristina Almeida da Silva**

*Centro de Estudo, Diagnóstico e Investigação de Hipertermia Maligna- CEDIHMA*

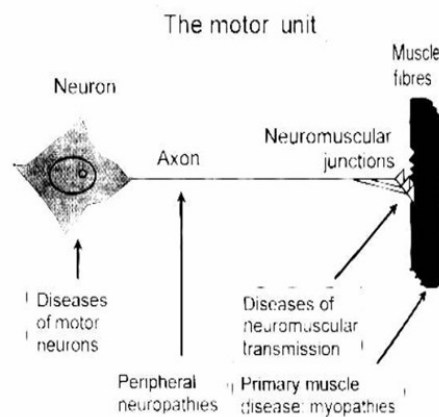
# Miopatia

## *Definição*

- **Função muscular?**
  - Diminuída
  - Ausente
- **Alteração primária**
  - Músculo
  - Placa mioneural

## Músculo esquelético

- **600 músculos**
- **Unidade motora**
  - Motoneurônio
  - Axônio
  - Placa mioneural
  - Fibras musculares
    - Diâmetro: 10-100  $\mu\text{m}$
    - Comprimento: 1-340 mm



# Músculo esquelético

- **Músculo**

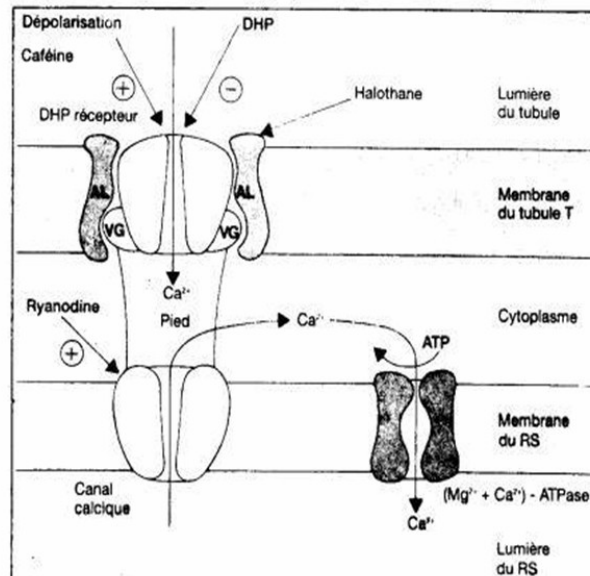
- **Fibras musculares**

- Filamentos contráteis (actina/miosina)

- **Resposta á agressão**

- Atrofia
  - Degeneração
  - Regeneração (limitada)

## Receptor rianodina



# Receptor Rianodina

- **3 Isoformas (voltagem ou  $Ca^{++}$  dependentes)**

- **RYR 1: Músculo esquelético**

Células de Purkinge (cerebelo)

- **RYR 2: Músculo cardíaco**

Cérebro (cerebelo)

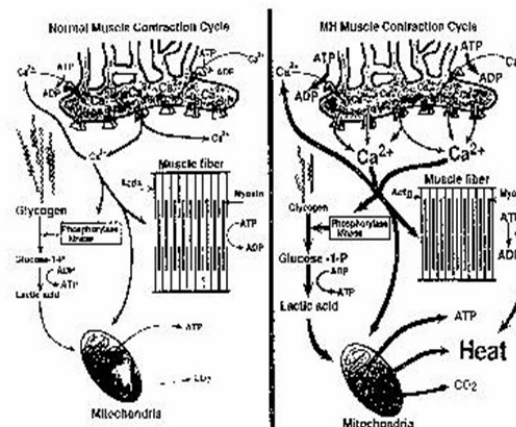
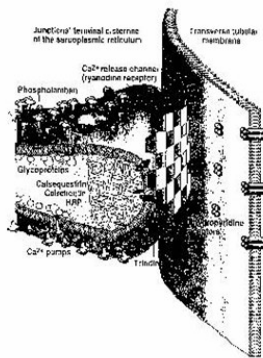
- **RYR 3: Músculo esquelético de não mamíferos**

Corpo estriado / sistema límbico

Outras células (linfócitos)

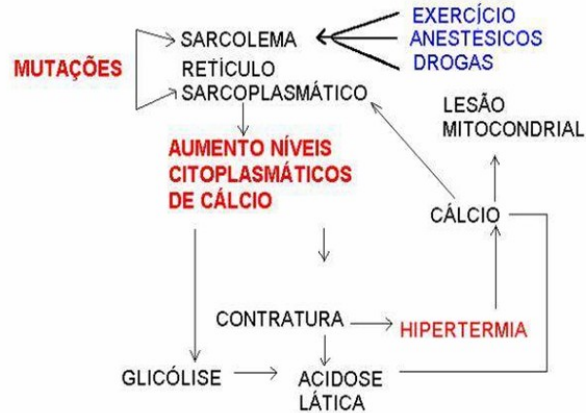
## Hipertermia Maligna

### *Receptor rianodina - Fisiopatologia*



# Hipertermia Maligna

## *Fisiopatologia*



## Alterações musculares na Hipertermia Maligna

### *Fisiopatologia*



# Hipertermia Maligna

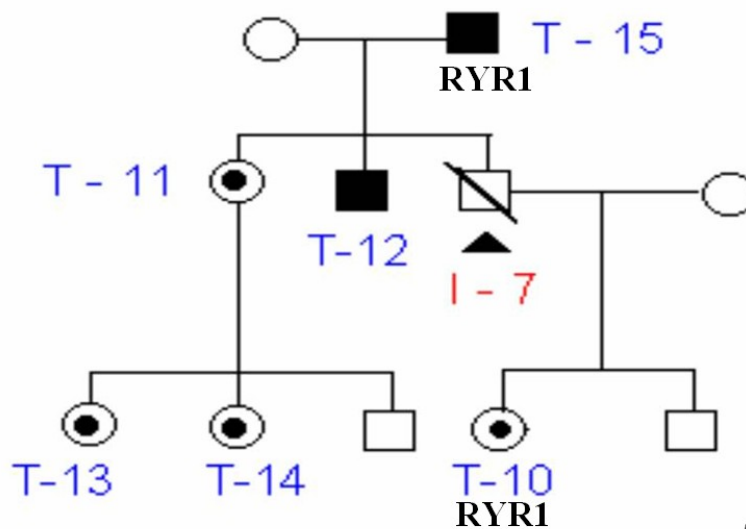
## Genética

- MHS1 ( RYR)
  - cromossomo 19
  - autossômica dominante
  - 60% famílias
  - 101 mutações em poucas famílias
  - 51 polimorfismos
  - expressividade variável
  - penetrância reduzida
  - Mutações nova
  - Alteração da função
  - Diminuição da expressão
- MHS2 (canal Na)
  - cromossomo 17
- MHS3 ( $\alpha 2/\delta$  DHP)
  - cromossomo 7
- MHS4 (?)
  - cromossomo 3
- MHS5 ( $\alpha 1$  DHP)
  - cromossomo 1
- MHS6 (?)
  - cromossomo 5

# Hipertermia Maligna

## Discordância fenótipo-genótipo

Centro de Estudos do Genoma Humano – IB/USP



Muniz et al, 2003

# Hipertermia Maligna

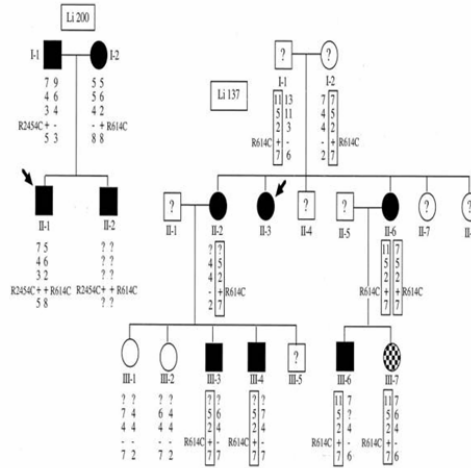
## Associação de duas mutações

- Ambos pais MHS/MHE (não consanguíneos)

- Uma mutação RYR
- Duas mutações RYR
- Duas mutações: RYR-DHP

- Homozigotos
- Heterozigotos compostos
- Duas mutações

- IVCT semelhante
- CPK maior



Monnier et al, 2002

# Hipertermia Maligna

## gene rianodina

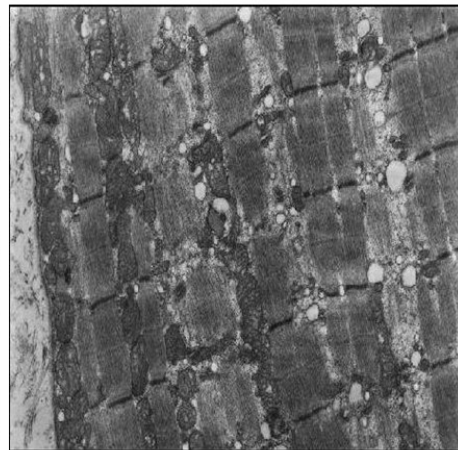
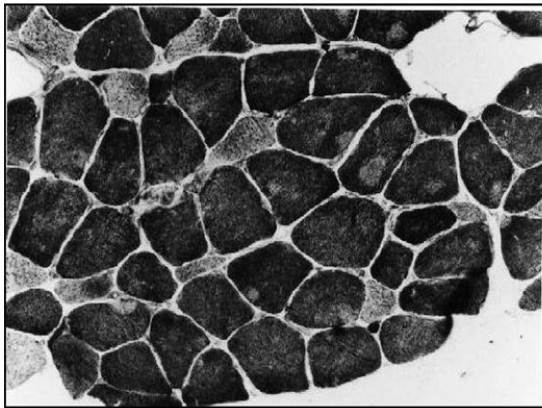
- Porção N-terminal e porção central
  - Porção citoplasmática da proteína
  - Sítios ligação DHP/calmodulina
  - “Hot spot” para HM
- Porção carboxi-terminal
  - Porção transmembrana
  - “Hot spot” para CCD

# Hipertermia Maligna & Central Core Disease

- **CCD**
  - Shy & Magee, 1956
- **MH**
  - Denborough & Lovell, 1960
- **CCD e HM**
  - Denborough et al, 1973
  - Harriman and Ellis, 1973
- **CCD incidental na HM**
  - Harriman, 1982: 6%
  - Ranklev et al, 1986: 4,8%
  - Figarella-Branger et al, 1993: 16%
  - Heytens et al, 1997: 0-5,8% (EMHG)
  - ter Laak 1997: 5,4%
- **IVCT na CCD**
  - Shuaib, 1987: 100%
  - Halsall et al, 1996: 70%
  - Heytens et al, 1997: 90%(EMHG)

## Hipertermia Maligna

*Alterações musculares*



This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.