

PADRÃO ANORMAL DA ISOENZIMA CREATINO-FOSFOQUINASE (CPK) MUSCULAR E SÉRICA NUMA FAMÍLIA COM HIPERPIREXIA MALIGNA

DR. ELEMER K. ZSIGMOND (**)

DR. WILLIAM H. STARKWEATHER, B.S. (***)

Foram encontrados no plasma de um paciente a atividade elevada CPK e padrões predominantes de isoenzima BB que tinha hiperpirexia maligna, e também no soro de seus parentes.

A atividade da CPK elevada sérica em associação com uma isoenzima BB predominante no soro, pode identificar os indivíduos afetados. Portanto, este procedimento deveria ser rotineiramente efetuado como um teste de papel antes da anestesia.

A identificação eletroforética de uma isoenzima BB predominante em músculo biopsiado, pode ser útil em indivíduos com atividade CPK sérica baixa ou normal para confirmação da anormalidade.

O padrão da isoenzima fetal com relação BB: MB aumentada, observada na família afetada, deve ser resultado de uma reversão do CPK muscular para a forma embrionária a medida que a doença progride ou simplesmente uma insuficiência do tipo adulto do padrão da isoenzima no CPK muscular com a relação MM: MB normal.

Os indivíduos que apresentam uma predominância da isoenzima BB em seus soros e/ou em seus músculos esqueléticos, sem evidência de doença, do SNC ou neuropatias periféricas, devem receber um cartão de identificação, indicando a anormalidade.

Anestesia regional com agentes anestésicos locais, demonstrou ser segura no paciente relatado.

A rigidez muscular é um aspecto clínico preponderante em pacientes com hiperpirexia maligna (1). Baseados numa revisão estatística recente, Britt e col, narram sua ocorrência

(*) APP: Creatino-Fosfoquinase, EC. 2.7.3.2.

(**) Professor de Anestesiologia do Departamento de Anestesiologia da Universidade de Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan, 48104. USO.

(***) Bioquímico Pesquisador, Departamento de Bioquímica, Veterano Administration Hospital, Ann Arbor.

AP 2 142

em cerca de dois terços de casos bem documentados (2). Embora o estudo de uma das maiores famílias com hiperpirexia maligna (família de Wisconsin) não indicasse correlação entre o aparecimento da hiperpirexia maligna e a incidência de anormalidades músculo-esqueléticas tais como estrabismo, ptose, cifoscoliose (2), vários investigadores (3,4,5) chamaram a atenção para esta correlação.

Já em 1910 foram relatadas hipertermia e câimbras musculares em um paciente, como sinais clínicos proeminentes de mioglobínúria idiopática paroxística por Meyer-Betz (6). Wissler (7) estudou a família de um caso idêntico, que foi relatado por Meyer-Betz e encontrou distrofia muscular progressiva em muitos de seus parentes. A sintomatologia característica desta anormalidade era: tumefação dolorosa dos músculos esqueléticos, câimbras musculares espontâneas, febre alta, taquicardia, hiperventilação, hematúria (mioglobínúria), acidose, insuficiência renal e morte. Certos indivíduos afetados tinham desenvolvido espontaneamente, sob a influência de infecção, uma síndrome semelhante em alguns aspectos à hiperpirexia maligna. Um relato recente de Rothauwe (8) confirmou a presença de uma miopatia latente em um indivíduo com rbdomólise paroxística idiopática com elevação nítida de atividade da creatino-fosfoquinase (CPK), precedente à sua morte.

São também relatadas miopatias em parentes de pacientes que morreram de hiperpirexia maligna (4,9,10). Além disto, Satnick (11) observou que, em um paciente que apresentou hiperpirexia durante a administração de anestesia não havia rigidez muscular em uma extremidade garroteada, na qual o fluxo sanguíneo estava completamente ocluído, durante o aparecimento de rigidez muscular no restante do corpo. Após o despreendimento do garrote, esta extremidade também tornou-se rígida. Foram feitas também observações semelhantes em porcos, susceptíveis de estresse psíquico ou físico, por vários pesquisadores (12,13).

Sabe-se há muito tempo que os relaxantes musculares despolarizantes podem produzir contração em vez de relaxamento, em pacientes com lesões nervosas periféricas (16). Conseqüentemente, as fasciculações espontâneas que acompanham com freqüência a administração venosa de succinilcolina, no homem, aumentam quando o neurônio motor periférico é destruído tanto na medula espinal, ou distalmente e ela (17,18). Também é bem conhecido que a administração de relaxantes musculares despolarizantes pode produzir contrações na musculatura esquelética de aves e anfíbios, ao invés do relaxamento, visto nos mamíferos superiores. A in-

jeção rápida de succinilcolina pode produzir fasciculações sincrônicas e intensas e contraturas no homem, resultando em dor muscular pós-operatória, rigidez, e algumas alterações degenerativas na musculatura esquelética após o episódio. Ocasionalmente, são também observados movimentos motores involuntários de todas as extremidades após a administração de succinilcolina em doses que ultrapassam as recomendadas por Foldes e col, (20), a saber — 0.6 a 0.8 mg/kg para intubação traqueal. Paton (2) sugeriu que a estimulação das fibras δ (delta) poderia ativar os fusos musculares resultando em contrações contínuas da musculatura esquelética. Ele sugeriu também que as contrações vigorosas de músculos agonistas e antagonistas, induzidos por succinilcolina sem possibilidade de contração da extremidade em uma seqüência alternada, como ocorre durante a atividade muscular normal, pode produzir ruptura e lesão da fibra. Na verdade, Tammisto e Airaksinem relataram a elevação do nível sérico de CPK (22) antes da succinilcolina, o que foi confirmado por vários autores (23,24). Foi igualmente relatada insuficiência renal com mioglobínúria causando a morte após fasciculações vigorosas e dano muscular causado pela succinilcolina (25).

A distribuição etária dos casos de morte decorrente de hiperpirexia maligna, relatada em uma excelente revisão de Britt e col, (2) e da morte observada em pacientes com miopatia, têm características semelhantes. A idade média de hiperpirexia maligna relatada por Wilson (5) foi de 12 anos em 40 casos com mortalidade de 73%. além disso, vários casos de hiperpirexia maligna foram também relatados em pacientes com miopatias bem conhecidas tais como a miotonia congênita (26,27).

Casamento consanguíneo de primos de 2.º grau foram relatados em várias pesquisas feitas em grandes famílias com hiperpirexia maligna, observadas durante a administração de anestesia (2). No porco, criado especificamente para produção de carne de alta qualidade, casamentos consanguíneos resultaram em musculatura esquelética anormal, que os tornava susceptíveis a morte após "estresse", anestesia e cirurgia (12,15). Estes achados chamaram a atenção para a possibilidade de má-formações genéticas da musculatura esquelética ou no sistema enzimático muscular nas famílias afetadas.

Um estado hipermetabólico de origem extratiroídiana foi relatado por Luft e col, (28) em uma miopatia recentemente descoberta, associada com enzimas musculares anormais. Foram também relatadas anormalidades genético-enzimáticas na utilização de glicose em numerosas outras miopatias

(^{29,30,31}). Isaacs e Barlow (⁹) e James (³²) relataram atividades séricas anormais de CPK em pacientes que tinham hiperpirexia maligna e em seus parentes. Denborough e col (³³) encontraram um nível elevado de atividade sérica de CPK e de outras atividades enzimáticas durante a evolução da hiperpirexia maligna, causando a morte. Também foram relatadas atividades aumentadas de CPK na família de um paciente que faleceu de hiperpirexia maligna. Nesta família, uma alta incidência de miopatia foi igualmente confirmada por eletromiografia.

Recentemente Kalow e Britt (³⁴) estudaram a musculatura esquelética de 3 pacientes que se recuperaram de hiperpirexia maligna e encontraram uma resposta aumentada por administração de cafeína em 2 indivíduos com uma variedade rígida enquanto que o com a variedade sem rigidez respondeu normalmente. Este aumento foi potencializado pelo halotano. Uma redução na captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático foi também observado em dois pacientes com variedade rígida. Estes achados indicam que há duas formas, rígidas e não rígida, de hiperpirexia maligna podem coexistir. Recentemente Baskin e Deamer (³⁵) provaram que somente 1% do total de atividade da CPK da musculatura esquelética no homem adulto normal está presente no retículo sarcoplasmático fragmentado. Entretanto pequena porção de CPK é considerada essencial por estes autores para o processo de transporte de cálcio durante o relaxamento muscular. É provável que o trauma muscular causado pelas fasciculações e contrações produzidas pela succinilcolina danificando também o retículo sarcoplasmático, possa causar incapacidade de relaxamento muscular. Já em 1943 Szent-Gyorgyi e col (³⁶) mostraram que ocorreria inevitavelmente rigidez muscular quando fosse esgotada a ATP muscular. Kaldor e col (³⁷) verificaram que embora a exata estrutura química do chamado fator relaxante não é conhecida até agora, ela é vital para o relaxamento normal da musculatura esquelética. Por conseguinte, após a contração, é aconselhável começar a pesquisar anormalidade no retículo sarcoplasmático nas famílias de indivíduos com hiperpirexia maligna.

Todos os dados acima focalizam nossa atenção na musculatura esquelética para o estudo da patogenia de hiperpirexia.

Em dezembro de 1969, fomos chamados para administrar anestesia para um caucasiano de 36 anos (S.C.) musculoso, antigo jogador de futebol que apresentava uma melanoma maligno de início recente, que iria realizar uma ressecção de nódulo axilar. A história patológica progressiva indicava hiper-

pirexia maligna na idade de 5 anos. Este paciente perdeu 4 filhos antes que chegassem aos 13 anos; 3 outras crianças estão vivas e passando bem. Dois meninos faleceram de hiperpirexia maligna; um deles recebeu anestesia com tiamilal-N₂O- halotano e succinilcolina como relaxante muscular. A história da anestesia foi incompleta para outra criança. Este paciente (S.C.) foi submetido a biopsia muscular antes da cirurgia sob anestesia local que decorreu sem anormalidades. Posteriormente, ele recebeu anestesia peridural com lidocaína 1.5% com adrenalina 1:200.000 e 3% de cloprocaína. Foram estudadas as atividades plasmáticas e musculares deste paciente e de outros 13 de seus familiares.

MATERIAL E MÉTODOS

A atividade sérica da CPK foi determinada em várias condições nas mesmas amostras de soro destes indivíduos, estudada por 3 métodos: Conjunto de Calbiochen utilizando o método de Rosalki (38). Conjunto de sigma, utilizando o método de Bergermeyer (39) e pela análise de bioluminescência de Beutler (40). Contrastando com os dados de Craig e col (41), a diluição da amostra de soro de 1:30 para 1:600.000 v/v a 0.05 m do tampão "Tris" a um pH 7.2, não resultou na elevação da atividade de CPK tanto com as técnicas de Rosalki e Bergermeyer, de acordo com os achados de Spikesman e Brock (42). Estes achados confirmaram ainda mais a validade dos resultados obtidos com a técnica de bioluminescência, na qual foi empregada a diluição final de 1:300.000. A atividade da desidrogenase láctica (LDH) no soro foi determinada pelo método descrito por Starkweather e col (43). A determinação sérica de isoenzima LDH foi idêntica aquela já publicada por Starkweather (44). A solução usada para a detecção histoquímica da isoenzima CPK era composta de fosfato de creatino a 15mMolar, glicose 30 mMolar, heroquinase 2 UI/ml, NADP 3 mMolar, tetranitro-azul de tetrazólio, 0.5 mg/ml, methosulfato de fenazina 6 mg/ml e AMP 15 mMolar nas concentrações finais no sistema. Após a eletroforese, os gels foram incubados neste meio durante 1 hora a 37°C em ambiente escuro. Os gels foram então fixados e secados como está descrito para a determinação da isoenzima LDH, por Starkweather e col (45).

Soros com níveis de atividades de CPK normais ou diminuídas foram concentrados pela ultrafiltração, usando uma membrana de Amicon (*) Pm-10. As unidades da atividade

(*) Amicon Corporation, New Bedford, Mass, USA.

da CPK foram idênticas as descritas por Rosalki (38). As unidades de atividade da LDH foi expressa em 10 ml que é igual a de moles/min/ml soro.

Método de Biopsia — Uma biopsia a céu aberto foi realizada sob anestesia empregando lidocaína 1% do músculo grande peitoral por dissecação direta. As amostras musculares foram imediatamente congeladas a - 30°C, homogeneizada foram imediatamente congeladas — a 30°C, homogeneizadas no gelo e foi determinada a atividade de CPK a 37°C imediatamente após a descongelação.

Método de autopsia — foram removidas cerca de 500 mg de tecido muscular da parte lateral do músculo grande peitoral num espaço de tempo inferior a 4 horas após a morte e descrito em uma publicação anterior (43). A atividade média de 12 músculos autopsiados serviram como valor controle normal para comparação conforme está na tabela I.

TABELA I
ATIVIDADES DA CPK NO SORO E MÚSCULO E DA LDH NUMA FAMÍLIA
COM HIPERPIREXIA MALIGNA

| | CPK | | LDH | |
|--------|--------|------------|-------------|------------|
| | Soro * | Músculo ** | Soro * | Músculo ** |
| 1 | 683 | 51 | 0.48 | 39 |
| 2 | 333 | 47 | 0.37 | 43 |
| 3 | 159 | 43 | 0.39 | 41 |
| 4 | 95 | 46 | 0.42 | 46 |
| 5 | 171 | 52 | 0.38 | 45 |
| 6 | 22 | 47 | 0.29 | 40 |
| Normal | (0-45) | (41-55) | (0.14-0.40) | (36-50) |

* U.I. — por ml de soro

** U.I. — por mg de proteína

(1) — S.C. — O paciente; (2), (3), (4) — Filhos de S.C. afetados; (5) — irmã de S.C. afetada; (6) — cônjuge de S.C. não afetada

Coleta das amostras de soro — As amostras de soro foram sempre tomadas de pacientes em jejum e repouso sem aplicação prolongada de torniquete, nos tubos de teste contendo 1 mg/ml de cisteína, sendo medidas imediatamente. *Atividade normal do CPK* do soro representa a média de muitas centenas de testes laboratoriais, em pacientes sem doenças sistêmicas cardíacas, nervosas ou musculares.

RESULTADOS

A figura 1 mostra a linhagem da família de S.C. Foi observado nesta família alta incidência de escoliose, estrabismo e anormalidades musculo-esqueléticas. Cinco indivíduos morreram repentinamente após cirurgia e anestesia. Em 2 casos, o aparecimento e evolução da hiperpirexia maligna foi bem documentada. Houveram nesta família casamentos consanguíneos como mostra a figura 1. A atividade elevada da CPK no soro sugere uma herança autossômica dominante.

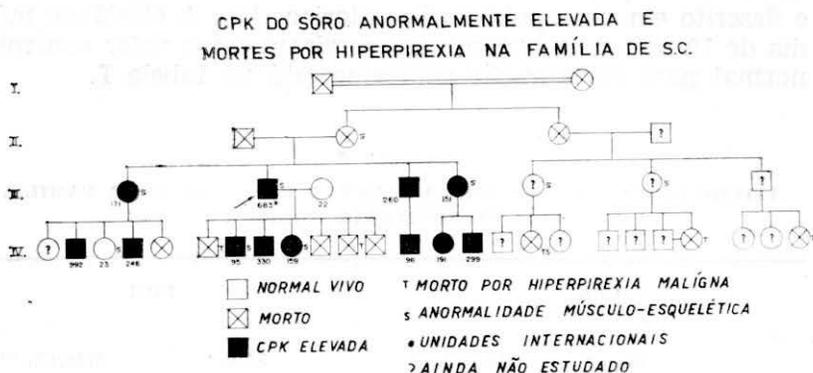


FIGURA 1

Árvore Genealógica de S.C.

A tabela 1, que resume a atividade da CPK e da LDH no soro e na biopsia do músculo peitoral, dos membros afetados da família S.C., indica uma atividade elevada da CPK no soro de todos os parentes de S.C., exceto em uma sobrinha com atividade normal da CPK em seu soro. A esposa do paciente, conforme foi observado, também tinha atividade normal da CPK em seu soro. Não foi desvio da atividade da CPK muscular/mg proteína do normal observado em S.C. e em sua família. Nos membros afetados da família, foram encontrados atividades da LDH normais no soro e na musculatura.

A figura 2 demonstra a isoenzima, a CPK, a normal, a adulta e a madura, no cérebro, músculo cardíaco e tecidos do músculo grande peitoral obtidos por autopsia ou por biopsia. Como se observa na tabela II, o cérebro contém principalmente isoenzima BB. O músculo cardíaco e a musculatura esquelética mostram uma predominância de isoenzima MM

TABELA II
DISTRIBUIÇÃO DA ISOENZIMA CPK E PORCENTAGEM DE SUB UNIDADES
M e B, NOS TECIDOS NORMAIS

| P O R C E N T A G E M | | | | | |
|------------------------|----|----|----|----|----|
| TECIDOS | BB | MB | MM | B | M |
| Cérebro | 64 | 32 | 4 | 80 | 20 |
| Coração | 19 | 36 | 45 | 37 | 63 |
| Músculo esquelético | 7 | 23 | 70 | 18 | 82 |

TABELA III
PORCENTAGEM DE SUB UNIDADES CPK CONTIDAS NO SORO E MÚSCULO
DE UMA FAMÍLIA COM HIPERPIREXIA MALIGNA

| | SORO | | MÚSCULO | |
|--------|------|----|---------|----|
| | B | M | B | M |
| 1 | 65 | 35 | 68 | 32 |
| 2 | 53 | 47 | 63 | 37 |
| 3 | 63 | 37 | 57 | 43 |
| 4 | 51 | 49 | 71 | 29 |
| 5 | 42 | 58 | 56 | 44 |
| 6 * | 5 | 95 | 14 | 86 |
| normal | 3 | 98 | 11 | 89 |

* cónjuge de SC não afetada

(1) — S.C., o portador; (2), (3), (4) — Filhos de S.C. afetados; (5) — Irmã S.C. afetada; (6) — Cónjuge S.C. não afetado

com uma quantidade menor de MB e atividade não detectável da atividade do isoenzima BB. A figura 3 mostra os padrões das isoenzimas LDH e CPK no soro do ser humano adulto normal. O soro era concentrado 10 vezes anteriormente à determinação do padrão de isoenzima, desde que a atividade do soro do adulto normal é tão pequena para demonstrar claramente o padrão de isoenzima que mostra a fração predominante da isoenzima MM.

A figura 4 demonstra o padrão da LDH no soro da família afetada. Não foi observado desvio além do normal com excessão da discreta elevação da fração isoenzima LDH que é explicada pela presença do melanoma maligno.

Como mostra a figura 5, em ambos soro e músculo dos membros afetados da família de S.C. foi encontrada, uma predominância de isoenzima BB ao contrário do normal, do tipo de soro de adulto e músculo com isoenzima MM predominante como mostram as figuras 2 e 3. O músculo da esposa do paciente demonstrou uma predominância de isoenzima CPK, normal, adulto e maduro. Como está demonstrado na tabela III, a porcentagem de distribuição do isoenzima CPK no soro e músculos dos membros afetados da família S.C. revelou uma predominância da isoenzima BB.

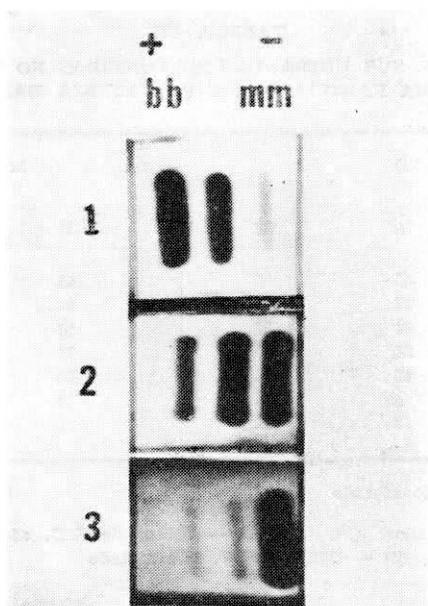


FIGURA 2

Padrões da Isoenzima CPK em (1) cérebro normal; (2) músculo cardíaco normal; (3) músculo grande peitoral normal.

DISCUSSÃO

Ao contrário da predominância de isoenzima MM visto no soro e grande peitoral da família afetada. O tipo da isoenzima no soro e músculo da esposa do paciente era normal. Foi relatado por diversos investigadores o achado constante no músculo fetal da predominância da isoenzima BB (45,47).

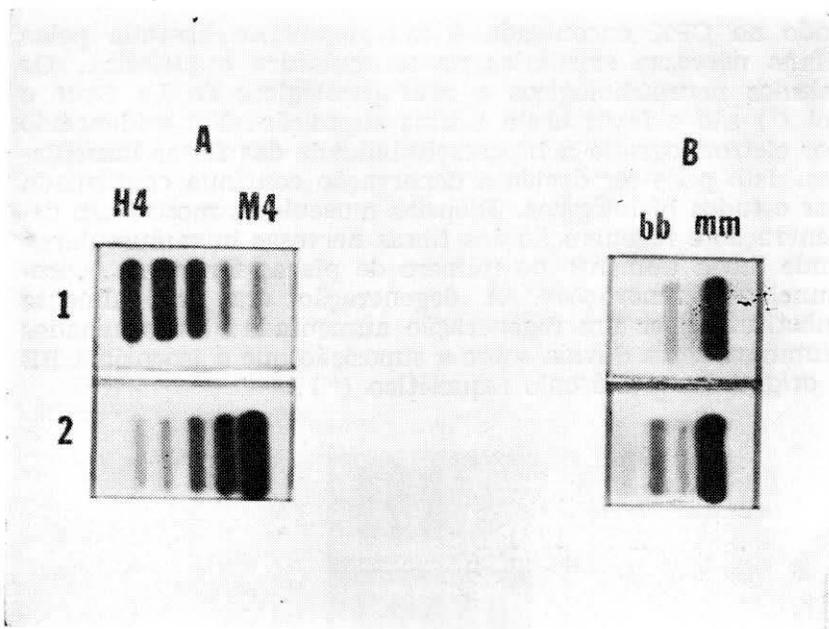


FIGURA 3

Padrões da LDH normal no soro; (A-2) Aspecto normal de LDH muscular normal;
 (B-1) Aspecto da CPK normal do soro determinada em amostra concentrada IOX;
 (B-2) Aspecto normal da CPK muscular.

Além do mais, Goto e col ⁽⁴⁷⁾ observaram este aspecto no músculo esquelético de 7 em 12 pacientes com miotonia distrofica. O padrão de isoenzima anormal com relações MB: MM foram também achadas em várias formas de miopatias em uma pesquisa de 1.730 biopsias musculares de Demos e col ⁽⁴⁸⁾ tal como no tipo Duchene, tipo Becker e miopatias fascioes-capulcumerais, e na doença de Kugelberg-Walander. Além disso, eles relataram uma reação inversa das isoenzimas (BB > MM) em algumas miopatias e sugeriram que a ontogênese para os tipos normal (MM > BB) maduro, fica retardada. Em recém-nascidos, especialmente em prematuros ⁽⁴⁹⁾ a relação padrão é normal. Até a idade de 4 anos, o padrão adulto normal está sempre presente com uma predominância de isoenzima MM ou uma relação MM > BB normal.

Estes dados sugerem que o músculo dos indivíduos atingidos pode ter um desenvolvimento normal com relação a CPK como parece ser o caso nas outras miopatias discutidas. A outra explicação alternativa é que a isoenzima BB obser-

vado na CPK encontrada é continuamente liberada pelas fibras nervosas existentes na musculatura esquelética. Os estudos neurofisiológicos e neuropatológicos de La Cour e col (4) são a favor desta última suposição. Foi evidenciado por eletromiografia a hiperexcitabilidade das fibras musculares. Isto pode ser devido a denervação contínua confirmada por estudos histológicos. Biópsias musculares mostraram degeneração e regeneração das fibras nervosas intramusculares onde havia aumento no número de placas terminais e pronunciadas renovações. A degeneração era gradualmente substituída por um regeneração aumentada. Estes achados eliminam certa dúvida sobre a suposição que a isoenzima BB é originada no músculo esquelético (50).

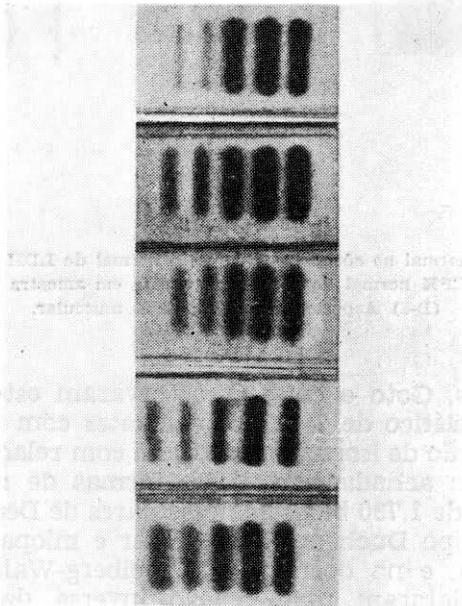


FIGURA 4

Padrões da isoenzima LDH no soro. Da família de S.C. (1) S.C. afetadas; (2), (3) e (4) filhos de S.C. afetados; (5) Aspecto normal.

A falta de uma isoenzima LDH₅ elevada no soro dos indivíduos afetado com aumento da atividade da CPK do soro e o padrão normal da isoenzima LDH sugere duas possibilidades:

1. O músculo pode ser mais capaz de liberar CPK do que LDH. Sem dúvida, antes da homogenização dos espéc-

mes musculares, no meio de encubação foi observada atividade média alta de CPK tanto nos músculos esqueléticos afetados como nos normais, ao contrário da atividade não mensurável da LDH.

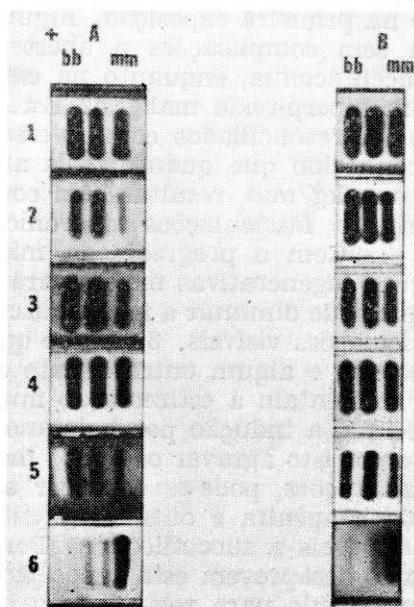


FIGURA 5

Padrões da Isoenzima CPK: Soro (A) e tecidos (B) — (1) S.C. — pai; (2, 3, 4) filhos afetados; 5 (A) cérebro normal, 5 (B) cérebro homogenizado adicionado ao soro normal; (6) mãe não atingida.

2. A outra possibilidade é de que a isoenzima BB da CPK pode ter origem no tecido nervoso que pode estar presente em concentrações mais altas que as normais no músculo esquelético dos indivíduos afetados. Ainda que seja provável que a isoenzima BB do soro possa se originar do músculo esquelético ou da junção neuromuscular, a possibilidade que ele possa ser liberada do SNC para o plasma sanguíneo não pode ser inteiramente desprezado.

A semelhança do padrão da isoenzima achado por Goto e col (⁵⁷) em pacientes com miotonia distrófica, ao que se observou neste estudo é surpreendente. A este respeito, é importante lembrar que foi demonstrado que pacientes com miotonia congênita respondem ao efeito despolarizantes da succinilcolina com uma contratura contínua (²⁰). Embora muitos

indivíduos não representam hiperpirexia após o aparecimento da rigidez muscular causada pela succinilcolina foi relatada hiperpirexia maligna em alguns pacientes com miotonia congênita (²⁷). Uma expressividade variável foi confirmada para trabalhos estatísticos (²) que indicaram que nem todos os indivíduos afetados desenvolvem hiperpirexia maligna da mesma gravidade na primeira exposição. Alguns dos pacientes se submetem sem complicações a anestésias repetidas onde foi usada succinilcolina, enquanto na exposição subsequente apresentam hiperpirexia maligna. Estes achados podem tardiamente ser reconciliados com diversos fatos:

1. É bem conhecido que quanto mais alta for a dose de succinilcolina, mg/kg/min, resultará em contratura muscular mais intensa e fasciculações sincrônicas e trauma muscular (^{19,20}). 2. Com o progredir da miopatia, podem ocorrer modificações degenerativas mais severas na musculatura esquelética que pode diminuir a força muscular e em consequência as fasciculações visíveis. 3. Desde que foram mostrados que o halotano e algum outro agente anestésico, tal como o éter (⁵¹), aumentam a estimulação muscular induzida para succinilcolina, a indução por halotano pode estimular fasciculações e por isto agravar os danos musculares. Em vista nestas considerações, pode-se conceber a possibilidade de que a miotonia congênita e outros pacientes miopáticos podem ser mais sensíveis a succinilcolina. Por isto, até que pesquisas suplenares desaprovem esta suposição, a succinilcolina deve ser abandonada para relaxamento cirúrgico neste tipo de paciente em favor de relaxantes musculares não despolarizantes.

Denborough e col (⁴) relataram recentemente uma atividade elevada da CPK numa família em que ocorreram 3 mortes durante anestesia geral. Foram encontradas modificações miopáticas mínimas em eletromiografia na extremidade muscular inferior dos indivíduos afetados. Eles sugeriram que todos os indivíduos, antes da anestesia geral podem ser controlados por determinações da CPK, do soro. Ademais eles afirmam que a hiperpirexia maligna resulta da injúria muscular causada por succinilcolina ou sua associação com agentes anestésicos inalatórios. A elevação da CPK precede à elevação de outras enzimas durante a hipertermia. Em uma apreciação sobre isoenzimas em biópsia de músculos humanos Magalhães (⁵³) recentemente encontrou a presença de isoenzima BB em atrofia miogênica e neurogênica da musculatura esquelética e também em alguns indivíduos miopáticos confirmando os achados de Goto e col (⁴⁷). Ambos afirmaram que a relação de MB para MM é sempre menor que 0.31. A atividade usual para MM é respectivamente 90 e

10%. A MM portanto é predominante no músculo esquelético do adulto normal. Atividade da MB maior que 25% da atividade total do icenzima, é considerada por Magalhães como patológico. A presença da fração BB está associada certamente com anormalidades do músculo esquelético. É de grande interesse que ambos autores acham que os músculos paravertebrais geralmente contém todos os três isoenzimas na eletroforese ao contrário de outros músculos esqueléticos estudados. A presença da isoenzima BB nas atrofia neurogênicas e miogênicas do músculo esquelético foi confirmado por Schapika (⁵⁴). Conseqüentemente, a isoenzima do músculo humano atrofico é semelhante a do músculo embrionário. No músculo fetal, no feto com menos de seis semanas, as três enzimas estão presentes com atividades idênticas.

É interessante relembrar as diferenças de espécie animal na observação da ontogênese do músculo esquelético. Schapira e col (⁵⁴) verificaram que a conversão da isoenzima BB para MM, ocorre somente em espécies que tenham as três isoenzimas. Conseqüentemente, não há diferença entre os padrões de isoenzima fetal, imatura e do adulto em algumas outras espécies estudadas, e.g., ratos. Além disso, no músculo esquelético humano atrofico, a presença de padrão de isoenzima normal fetal tipo LDH foi observada por estes autores. Desde que nós não achamos divergência do padrão de LDH do músculo normal na família afetada, atrofia muscular, freqüentemente observada em estágios tardios de miopatia não pode explicar satisfatoriamente o padrão isoenzima anormal.

Ambos Magalhães (⁵³) e Demos (⁴⁸) encontraram uma boa correlação entre a severidade das miopatias e o grau da elevação da CPK no soro. Além do mais Demos (^{55,56}) relatou, a presença de uma enzima ainda não identificada (uma amino-difenoloxidase) nas plaquetas de alguns indivíduos miopáticos que cataliza a oxidação dos difenois: 3-4- dihidroxifenilamina e adrenalina. Ele percebeu que a microcirculação da musculatura esquelética pode também ser alterado nestes indivíduos miopáticos visto que a adrenalina pode ser rapidamente oxidada, em adrenocromo, que regula normalmente curtocircuitos arteriovenosos na musculatura esquelética. Para a identificação dos indivíduos miopatas, ele recomendou a determinação do tempo de circulação e eletroforese em placas para aminodifeniloxidase além da determinação da CPK. Seus achados podem ser úteis na elucidação da etiologia da coagulopatia de consumo uma complicação tardia no paciente com hiperpirexia maligna.

Estudos posteriores para a identificação das características da isoenzima BB são observados correntemente nas famílias afetadas e serão relatadas posteriormente.

AGRADECIMENTOS

Somos gratos ao Sr. S. C. e a sua família por sua cooperação em se submeterem a biopsia muscular e estudos repetidos. Também somos devedores aos Drs. Chris D. I. Zarafonetis e Andrew Pitonyak por nos terem encaminhado esta família para avaliação e S. C. para a anestesia. Somos gratos também a William I. Fry pelo tempo que dedicou as biopsias musculares.

SUMMARY

ABNORMAL SERUM AND MUSCLE CREATINE PHOSPHOKINASE (CPK) ISOENZYME PATTERN IN A FAMILY WITH MALIGNANT

1 — Elevated CPK-activities and predominant BB-isoenzyme patterns were found in the serum of a patient who had malignant hyperpyrexia and in the sera of his relatives.

2 — Elevated serum-CPK activity in combination with a predominant BB-isoenzyme in the serum may identify the affected individuals. Therefore, this procedure should be routinely performed as a screening-test prior to anesthesia.

3 — Electrophoretic identification of a predominant BB-isoenzyme in biopsied muscle may be helpful in individuals with low or normal serum-CPK activity for the confirmation of the abnormality.

4 — The fetal isoenzyme pattern of increased BB:MB ratio observed in the affected family may be the result of a reversion of the muscle-CPK to the embryonic form as the disease progresses, or simply a failure in the development of adult type CPK-muscle isoenzyme pattern with normal MM:MB ratio.

5 — Individuals having a predominance of BB-isoenzyme in their sera and/or in their skeletal muscles without evidence of CNS-disease or peripheral neuropathies should be issued an identification tag indicating the abnormality.

6 — Regional anesthesia with local anesthetic agents, proved to be safe in the patient reported.

REFERENCIAS

1. Britt B A and Kalow W — Hyperrigidity and hyperthermia associated with anesthesia. *Annals N Y Acad Sci* 151:947, 1968.
2. Britt B A, Locher W G and Kalow W — Hereditary aspects of malignant hypertermia. *Can Anaesth Soc J* 16:89, 1969.
3. Reiton J E S, Creighton R E, Conn A W and Nabeta S — Generalized muscular hypertonicity associated with general anesthesia: A Suggested Anesthetic Management. *Can Anaesth Soc J* 14:22, 1967.
4. Denborough M A, Ebeling P, King J O and Zapf P — Myopathy and malignant hyperpyrexia. *Lancet* 1:1138, 1970.
5. Wilson R D, Dent T E, Taraber D L, McCoy N R and Allen C R — Malignant hyperpyrexia with anesthesia. *JAMA* 202:183, 1967
6. Meyer-Betz F — Beobachtungen an einem eigenartigen mit muskellähmungen verbundenen fall von hämoglobinurie. *Dtsch Arch Klin Med* 101:85, 1910.
7. Wissler H — Paroxysmale myoglobinurie. *Helv Peediatr Acta* 3:334, 1948.
8. Rothhauwe H W, Gellissen K and Kühl I — Idiopathische paroxysmale rhabdomyolyse. *Dtsch Med Wochenschr* 94:424, 1969.

9. Isaacs H and Barlow M B — Malignant hyperpyrexia during anesthesia: Possible association with subclinical myopathy *Brit Med J* 1:275, 1970.
10. Steers A J M, Tallack J A and Thompson D E A — Fulminating hyperpyrexia during anesthesia in a member of a myopathic family *Brit Med J* 2:341, 1970.
11. Satnick J H — Hyperthermia under anesthesia with regional muscle flaccidity. *Anesthesiology* 30:472, 1969.
12. Venable J — Electron-microscopic features of malignant hyperthermia in Poland china pigs, paper presented at the International Symposium on malignant hyperthermia, Toronto Ont, Canada, May 13:15, 1971.
13. Hall L W, Woolf N, Bradley J M P and Jolly D W — Unusual reaction to suxamethonium chloride. *Brit Med J* 2:1305, 1966.
14. Harrison G G, Saunders S J, Biebuyck J F, Hickman R, Dent D M, Weaver V and Terblanche J — Anaesthetic-induced malignant hyperpyrexia and a method for its prediction. *Brit J Anaesth* 41:844, 1969.
15. Nelson T — Pork stress syndrome, paper presented at the International Symposium on malignant hyperthermia, Toronto Ont, Canada, May 13:15, 1971.
16. Zaimis E J — Action of decamethonium on normal and denervated mammalian muscle. *J Physiol* 112:176, 1951.
17. Granit R, Skogland S and Thesleff S — Activation of muscle spindles by succinylcholine and decamethonium. The effects of curare. *Acta Physiol Scandinav* 28:134, 1953.
18. Jarcho L W, Berman B, Eyzaguirre C and Lilienthal J L Jr — Curarization of denervated muscle. *Annals N Y Acad Sci* 54:337, 1951.
19. Foldes F F — Muscle Relaxants in Anesthesiology. (Charles C Tomas, Springfield), Ill. 1957.
20. Foldes F F — Factors altering effects of muscle relaxants. *Anesthesiology* 20:474, 1959.
21. Paton W D M — The effects of muscle relaxants other than muscle relaxation. *Anesthesiology* 20:454, 1959.
22. Tammisto T and Airaksinen M M — Increase of creatine kinase activity in serum as a sign of muscular injury caused by intermittently administered suxamethonium during halothane anesthesia. *Brit J Anaesth* 38:510, 1966.
23. Woolf N, Hall S, Thorne C, Down M and Walker R — Serum creatine phosphokinase levels in pigs reacting abnormally to halogenated anaesthetics. *Brit Med J* 3:386, 1970.
24. Ventafridda V, Terno G and Sciancalepore G — Comportamento della creatinofosfochinasi e del potassio serico in rapporto alla mialgia da succinilcolina. *Min Anest* 36:200, 1970.
25. Bennike K and Jarnum S — Myoglobinuria with acute renal failure possibly induced by suxamethonium. *Brit J Anaesth* 36:730, 1964.
26. Saidman L J, Harvard E S and Eger E I — Hyperthermia during anesthesia. *JAMA* 190:1029, 1964.
27. Thompson D E A and Tallack J A — Co-existent muscle disease and malignant hyperpyrexia, paper presented at the International Symposium on malignant hyperthermia. Toronto, Ont, Canada, May 13:15, 1971.
28. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L and Afzelius G — A case of severe hypermetabolism of non-thyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: A Correlated Clinical, Biochemical and Morphological Study. *J Clin Invest*, 41:1776, 1962.
29. Shy G M and Magee R — A new congenital nonprogressive myopathy. *Brain*, 79:610, 1956.
30. Engel W K — The essentiality of histo-and-cyto-chemical studies of neuromuscular disease. *Neurol* 12:778, 1962.

31. Pearson C M, Rimer D G and Mommaerts W F H M — A metabolic myopathy due to the absence of muscle phosphorylase. *Am J Med* 30:502, 1961.
32. James O F — Hyperpyrexia and hypertonia in anesthesia. *Med J Australia*, 1:1154, 1970.
33. Denborough M A, Forster J F A, Hudson M C, Carter N G and Zapf P — Biochemical changes in malignant hyperpyrexia. *Lancet* 1:1137, 1970.
34. Kalow W, Britt B A, Terreau M E and Haist C — Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. *Lancet*, 2:895, 1970.
35. Baskin R J and Deamer D W — A membrane-bound creatine phosphokinase in fragmented sarvoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 245:1345, 1970.
36. Szentgyörgyi A — Studies on muscle. *Acta Physiol Scandinav*, 9, Suppl XXV, 1944.
37. Káldor G, Gergely J and Briggs F N — Participation of a dialyzable cofactor in the relaxing factor system of muscle. III. Substitution of pyrophosphate for the cofactor. *Biochim Biophys. Acta*, 34:224, 1959.
38. Rosalki S B — An improved procedure for serum creatine phosphokinase determination. *J Lab Clin Med* 69:696, 1967.
39. Bergemeyer H U, ed — *Methods of enzymatic analysis*. (N Y, London Academic Press), 568:572 1963.
40. Beutler E and Baluda B — Simplified determination of blood adenosinetriphosphate using the fire-fly system. *Blood*, 23:688, 1964.
41. Craig F A, Smith J C and Foldes F F — Effect of dilution on the activity of serum creatine phosphokinase. *Clin Chim Acta*, 15:107, 1967.
42. Spikesman A M and Brock D J H — The significance of the dilution effect in serum creatine kinase diagnosis of muscular dystrophy. *Clin Chim Acta* 26:387, 1969.
43. Starkweather W H, Green R A, Spencer H H and Schoch H K — Alterations of serum lactate dehydrogenase isoenzymes during therapy directed at lung cancer. *J Lab & Clin Med* 68:314, 1966.
44. Starkweather W H, Spencer H H, Schwartz E L and Schoch H K — The electrophoretic separation of lactate dehydrogenase isoenzymes and their evaluation in clinical medicine. *J Lab & Clin Med* 67:329, 1966.
45. Cao A, de Virgillis S and Falorni A — The ontogeny of creatin-kinase isoenzymes. *Biol Neonat* 13:375, 1968.
46. Roget J, Beaudoin A, Jobert J and Bost M — Créatine phospho-kinase sérique au cours des états d'anoxie du nouveau-né. *Pédiatrie* 24:163, 1969.
47. Goto I, Nagamine M and Katsuki S — Creatine phospho-kinase Isoenzymes in muscles. *Arch Neurol* 20:422, 1969.
48. Demos J — La détection des porteuses saines du trait myopathique dans la myopathie humaine. *Annales de génétique* 12:191, 1969.
49. La Cour D, Juul-Jensen P and Reske-Nielsen E — Central and peripheral mechanisms in malignant hyperthermia. Paper presented at the first International Symposium on malignant hyperthermia. Toronto, Ont, Canada. May 13:15, 1971.
50. Zsigmond E K, Starkweather W H, Duboff G S and Flynn K — Genetic abnormality of muscle-creatine phosphokinase in a family with malignant hyperpyrexia. Paper presented at III European Congress of Anesthesiology, Prague Czeck, Aug 30, 1970.
51. Kalow W and Hards J — A species-specific action of halothane on human skeletal muscle. Paper presented at the International Congress of Pharmacology. Abstracts, 423, 1969.
52. Sabawala P B and Dillon J B — The positive inotropic action of cyclopropane on human intercostal muscle in vitro, and its modification by d-tubocurarine. *Anesthesiol*, 19:473, 1958.
53. Magalhães A S — Isoenzymes de la créatine-phosphokinase de biopsies musculaires humaines. *Acta Neurol Belg* 70:471, 1970.

54. Schapira F, Dreyfus J C and Allard D — Les isoenzymes de la créatine kinase et de l'aldolase du muscle foetal et pathologique. Clin Chim Acta 20: 439, 1969.
55. Demos J — Présence d'une amino diphénoloxydase dans les plaquettes sanguines humaines. Existence d'un variant de cette enzyme chez les malades atteints de myopathie (forme de duchenne de boulogne). C R Acad Sci 267: 677, 1968.
56. Demos J — La myopathie, maladie de la microcirculation? Intern Congr on Muscle Diseases, Excerpta Medica, 186:36, 1969.



XX CONGRESSO BRASILEIRO DE ANESTESIOLOGIA

4 a 9 DE NOVEMBRO DE 1973

Local: Palácio de Convenções Anhembi — São Paulo.

Programação Científica

- 1 — Curso com 12 conferências: “Conceitos Atuais em Respiração”, “Fisiologia” e “Fisioterapia” ministrado pelos Profs. H. Bendixen, J. Severinghaus, T. Smith e M. Rigatto.
- 2 — Farmacologia — conferência sobre Psicofarmacologia.
- 3 — Condutas Clínicas:
 - a — Mesas Redondas, versando sobre aspectos clínicos nas coronariopatias e nas nefropatias;
 - b — Distúrbios Respiratórios durante anestesia;
 - c — Anestesia e risco profissional;
 - d — Psicofarmacologia e anestesia.
- 4 — Palestras de Atualização.