

## Definizione ed epidemiologia

Luigi Curcio, Antonio Credendino, Maria Vargas,  
Giuseppe Servillo

### INTRODUZIONE

L'ipertermia maligna è tra le condizioni legate all'anestesia più critiche ed è potenzialmente letale. È stata descritta per la prima volta nel 1962 da Michael Denborough, ricercatore australiano, che notò multipli decessi peroperatori in una famiglia dello stesso Paese.<sup>1</sup> Questa sindrome è ad oggi conosciuta come una condizione patologica caratterizzata da una risposta ipermetabolica incontrollata del muscolo scheletrico in risposta a determinati trigger farmacologici, soprattutto legati all'anestesia. La scoperta del ruolo degli anestetici alogenati e della succinilcolina come principali agenti scatenanti (trigger) e la successiva introduzione del dantrolene come terapia specifica ne hanno ridotto la mortalità.<sup>2,3</sup>

Il dantrolene è stato inserito nell'algoritmo terapeutico a partire dagli anni '70 ed ha portato ad una riduzione drastica della mortalità, dall'80% al 5% nei centri con la dovuta preparazione.<sup>4,5</sup>

Dal punto di vista clinico, l'ipertermia maligna è caratterizzata da un rapido aumento del metabolismo muscolare, che può manifestarsi con fascicolazioni, acidosi metabolica, tachicardia, aumento della produzione di CO<sub>2</sub>, fino allo scompenso cardiaco.<sup>6,7</sup>

Il meccanismo patogenetico centrale è dovuto a difetti nell'espressione del recettore rianodico (RYR1) e, meno frequentemente, del canale del calcio diidropiridinico (CACNA1S). Questo difetto porta ad un rilascio incontrollato di calcio dal reticolo sarcoplasmatico.<sup>8,9</sup>

L'ipertermia maligna può rientrare in quella categoria di patologie "rare ma critiche". Nonostante la sua incidenza relativamente bassa, l'elevata prevalenza genetica, la penetranza incompleta e la possibilità di presentazioni atipiche rendono necessario approfondirne lo studio e la conoscenza in modo da identificarla e trattarla in tempo. La progressiva diffusione dell'anestesia totalmente endovenosa (*Total Intra Venous Anesthesia*, TIVA) ed il quasi totale abbandono della succinilcolina hanno modificato l'incidenza epidemiologica dell'ipertermia maligna al giorno d'oggi, riducendone la frequenza degli episodi ma, allo stesso tempo, hanno aumentato il rischio di ritardata identificazione.<sup>10,11</sup>

L'ipertermia maligna resta un tema di grande attualità, nonostante il miglioramento dell'incidenza, per i seguenti motivi:

- la grande variabilità fenotipica e, di conseguenza, la presentazione incompleta o in forma atipica, può ritardarne la diagnosi;<sup>12</sup>
- la complessità genetica a carico della mutazione dei geni *RYR1*, *CACNA1S* ed altri loci;<sup>8-13</sup>
- la notevole variabilità epidemiologica globale.<sup>14-10</sup>

### DEFINIZIONE

L'ipertermia maligna può essere definita come una sindrome del muscolo scheletrico che porta ad un aumento del metabolismo cellulare, scatenata dall'esposizione a mioriassanti depolarizzanti (succinilcolina) o ad

anestetici inalatori alogenati come desflurano, sevoflurano e isoflurano.<sup>4-6</sup>

L'evento scatenante risulta essere un rilascio sregolato di calcio dal reticolo sarcoplasmatico causato da un'alterata espressione del recettore rianodinico (RYR1) o del canale del calcio di tipo diidropiridinico (CACNA1S).<sup>8, 9</sup> Il risultato è un aumento della termogenesi, causata dalla contrazione muscolare con relativo aumento del consumo di ossigeno e della produzione di CO<sub>2</sub>. Tutto ciò conduce ad acidosi di tipo misto, iperpotassiemia e rabdomiolisi.<sup>6-12</sup>

### PRINCIPALI MANIFESTAZIONI CLINICHE

Dal punto di vista della sintomatologia clinica va ben inteso che l'ipertermia, nonostante dia il nome alla sindrome, non è l'unica manifestazione né tantomeno un segno precoce. Le manifestazioni tipiche sono: tachicardia e aritmie; incremento rapido della pressione parziale di anidride carbonica di fine espirazione (*end-tidal* CO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub>), non spiegato da altre cause; tetania (in particolare del muscolo massetere dopo somministrazione di succinilcolina); acidosi metabolica e respiratoria; ipertermia; mioglobinuria; iperpotassiemia; coagulopatia, fino alla coagulazione intravasale disseminata (CID) nelle forme avanzate.<sup>5-7</sup>

### Scala di valutazione clinica (Clinical Grading Scale)

Con l'obiettivo di fornire uno strumento diagnostico standardizzato e riproducibile per classificare la probabilità che un evento clinico possa essere dovuto ad ipertermia maligna, nel 1994 Larach sviluppò una scala di valutazione clinica dell'ipertermia maligna (Clinical Grading Scale, CGS), descritta in dettaglio nel **capitolo 7**. Prima dello sviluppo di questa scala, le diagnosi erano molto eterogenee e dipendevano dalla soggettività del singolo

anestesista. Fu quindi messo a punto questo sistema oggettivo di diagnosi basato su criteri clinici oggettivi, a ciascuno dei quali viene attribuito un punteggio.<sup>16</sup> La somma totale dei punteggi determina la classe di probabilità (si veda la **Figura 7.1 nel capitolo 7**).<sup>16</sup>

### FISIOPATOLOGIA

Dal punto di vista fisiopatologico, l'ipertermia maligna è causata da una disfunzione dell'accoppiamento eccitazione-contrazione, dovuta alla mutazione del gene *RYR1* o *CACNA1S*.

La mutazione a carico del gene *RYR1* rende il canale rianodinico incapace di chiudersi adeguatamente in risposta ai trigger anestetici. Questa alterata risposta crea un flusso anomalo di Ca<sup>2+</sup> nel citosol, che innesca una contrazione muscolare sostenuta, un aumento del consumo di adenosina trifosfato (ATP), un aumento delle vie metaboliche, un'intensa termogenesi, un aumento della CO<sub>2</sub>, danno muscolare e necrosi.

Il recettore CACNA1S è accoppiato a RYR1 nel reticolo sarcoplasmatico, funzionando da sensore di voltaggio che durante il potenziale d'azione porta all'apertura di RYR1 con successivo rilascio di Ca<sup>2+</sup> e contrazione. CACNA1S e RYR1 possono essere quindi considerati due elementi che coadiuvano nell'accoppiamento eccitazione-contrazione.<sup>8, 9, 13, 15</sup> Questo modello fisiopatologico deriva da studi sui meccanismi molecolari iniziati grazie a Kalow e Britt e continuati a tutt'oggi.<sup>3, 12, 17</sup>

### EPIDEMIOLOGIA

A seconda dei metodi di rilevazione, l'incidenza clinica dell'ipertermia maligna varia significativamente. Stando ai principali studi epidemiologici,<sup>10, 14, 18</sup> l'incidenza dei casi di ipertermia maligna risulta essere compresa tra 1:100.000 e 1:50.000 negli adulti e tra 1:30.000 e 1:10.000 nei bambini.

Prima dell'introduzione del dantrolene nei

protocolli terapeutici, la mortalità superava l'80%. Ad oggi, grazie a migliori protocolli di identificazione dei sintomi d'esordio e di screening ed alla standardizzazione della terapia con dantrolene, si è ridotta al 5%.<sup>2,4,5</sup>

## Prevalenza genetica

Mettendo a confronto l'incidenza clinica dell'ipertermia maligna con il numero dei soggetti che sono geneticamente predisposti alla patologia, la prevalenza genetica risulta essere maggiore rispetto a quella clinica. Studi molecolari hanno dimostrato che 1 individuo ogni 2000-3000 possiede una variante genetica potenzialmente patologica del gene *RYR1* o di *CACNAIS*.<sup>8,9,13</sup>

Se, da un lato, la prevalenza genetica è di gran lunga più elevata rispetto a quella clinica, la penetranza è molto variabile e un gran numero di soggetti non sviluppa una condizione di ipertermia maligna nel perioperatorio a meno che non venga esposto a trigger farmacologici anestetici. Inoltre, non tutti i pazienti con suscettibilità all'ipertermia maligna (*Malignant Hyperthermia Susceptibility*, MHS) sviluppano una crisi di ipertermia maligna anche se esposti ad agenti trigger, inclusa la possibilità di forme molto lievi o "abortive" che possono non essere diagnosticate.

La discrepanza tra prevalenza genetica e prevalenza clinica può essere spiegata da tre ragioni: la penetranza incompleta delle mutazioni *RYR1* e *CACNAIS*,<sup>9,15</sup> l'utilizzo della TIVA in specifici contesti anestesiológicos rispetto all'utilizzo degli anestetici volatili<sup>10</sup> e la possibile mancata esposizione dell'individuo a fattori scatenanti.

È, infine, da sottolineare che sono state descritte più di 300 varianti del gene *RYR1* che potenzialmente possono condurre all'ipertermia maligna, ragion per cui ad oggi non può essere attribuita un'univoca definizione di prevalenza.

## Distribuzione geografica

Come accennato, la distribuzione dei casi registrati di ipertermia maligna varia molto in base alla regione geografica, a causa di importanti differenze genetiche, culturali e sanitarie.

### Europa

Grazie all'attività di ricerca del Gruppo Europeo sull'Ipertermia Maligna (*European Malignant Hyperthermia Group*, EMHG), si stima che nel continente europeo l'incidenza media sia di 1 caso ogni 80.000 anestesie; è interessante sottolineare la presenza di cluster di specifiche mutazioni genetiche di *RYR1* nei Paesi nordici.<sup>19</sup>

### Nord America

Il registro fornito dall'associazione statunitense ipertermia maligna (*Malignant Hyperthermia Association of the United States*, MHAUS) riporta un'incidenza di casi di ipertermia maligna negli Stati Uniti e in Canada paragonabile a quella europea. Tuttavia, è importante sottolineare che, analizzando studi basati su dati ospedalieri, tali dati potrebbero essere sottostimati.<sup>18</sup> L'importanza del registro MHAUS è stata fondamentale per ottenere importanti indicazioni sulla clinica e sulla mortalità dell'ipertermia maligna.<sup>4,5</sup>

### Asia

Dall'analisi dei dati presenti in letteratura, in Asia vi è un'incidenza molto più bassa rispetto al resto del mondo. Questo dato potrebbe essere legato alla combinazione di una diversa distribuzione delle mutazioni e di un più alto numero di sotto-diagnosi.<sup>10</sup>

### Australia

L'Australia è storicamente un punto di riferimento nello studio dell'ipertermia maligna poiché, come discusso precedentemente, fu proprio qui che Denborough ne descrisse i primi casi.<sup>1</sup>

La prevalenza di mutazioni *RYRI* è superiore alla media internazionale, probabilmente per effetto del cosiddetto “effetto fondatore” (*founder effect*) in alcune popolazioni locali.<sup>8</sup>

### Fasce di età e popolazioni a rischio

#### Età

La popolazione pediatrica fino al termine dell'adolescenza risulta essere la categoria più frequentemente coinvolta nei casi di ipertermia maligna. Tra le possibili motivazioni ritroviamo:

- maggiore frequenza di utilizzo della succinilcolina, ma soprattutto degli anestetici alogenati, in età pediatrica;
- variabilità età-correlata della penetranza genetica;
- differenze nella composizione del muscolo scheletrico.<sup>18</sup>

#### Sesso

La maggior parte degli studi suggerisce una leggera prevalenza nei maschi, sebbene il motivo non sia del tutto chiarito.<sup>10, 18</sup> Una possibile ipotesi è la differenza nella massa muscolare, che influenza il grado di coinvolgimento sistemico.

### Anestesia vs. episodi “sforzo-calore-correlati”

Negli ultimi anni si è osservato un crescente interesse per i cosiddetti episodi di “colpo di calore da sforzo” (*Exertional Heat Stroke*, EHS), che presentano analogie fisiopatologiche con l'ipertermia maligna. Alcuni studi indicano che una quota di pazienti con EHS presenta mutazioni *RYRI* simili a quelle dei pazienti con MHS.<sup>9, 12</sup>

La relazione tra le due condizioni è ancora in fase di studio: ad oggi, non è indicato classificare automaticamente un soggetto con storia di EHS come suscettibile anche all'ipertermia maligna, sebbene un'anamnesi po-

sitiva per EHS imponga una certa cautela e risulti prudente trattare questi pazienti come potenzialmente suscettibili ed inviarli presso un centro di riferimento per l'ipertermia maligna (si vedano anche i **capitoli 8 e 11**). Inoltre, la possibile associazione tra EHS ed MHS contribuisce all'incertezza sulla reale prevalenza genetica dell'ipertermia maligna.

### Impatto dei cambiamenti nella pratica anestesiológica

Negli ultimi due decenni, la crescente diffusione della TIVA e l'uso sempre più raro della succinilcolina hanno modificato l'epidemiologia dell'ipertermia maligna, riducendone l'incidenza.<sup>10</sup> Inoltre, durante la pandemia di COVID-19, la riduzione degli interventi elettivi (e, di conseguenza, dell'utilizzo di anestetici volatili alogenati) ha determinato un calo osservabile nei casi riportati. Tuttavia, gli esperti della MHAUS sottolineano che ciò potrebbe portare, come rovescio della medaglia, ad una minore diagnosi tempestiva della sindrome.<sup>4, 11</sup>

### Test diagnostici e cluster familiari

L'epidemiologia dell'ipertermia maligna non riguarda soltanto la frequenza delle crisi diagnosticate clinicamente, ma anche la distribuzione diagnostica valutata mediante test di contrattura muscolare *in vitro*, ovvero l'*In Vitro Contracture Test* (IVCT) in Europa e il test di contrattura alla caffeina-alotano (*Caffeine Halotane Contracture Test*, CHCT) negli Stati Uniti (si vedano anche i **capitoli 4 e 12**). Questi test che si effettuano mediante biopsia muscolare, standardizzati dall'EMHG e dalla MHAUS, rappresentano ancora oggi il gold standard nella diagnosi di suscettibilità.<sup>4, 19, 20</sup> I dati provenienti dai centri europei mostrano che circa il 30-50% dei pazienti inviati per valutazione a seguito di

un sospetto clinico risulta positivo al test.<sup>19</sup> L'IVCT/CHCT identifica non solo i soggetti con sindrome documentata, ma anche i portatori asintomatici con profilo contrattuale anomalo. L'inclusione di parenti di primo grado nei percorsi di screening permette di tracciare veri e propri cluster familiari, migliorando la conoscenza dell'epidemiologia. L'ipertermia maligna segue un pattern ereditario autosomico dominante, con penetranza variabile.<sup>8, 9, 13</sup> Ciò determina un'aggregazione familiare dei casi, spesso con più membri della stessa famiglia coinvolti, come nella descrizione originaria di Denborough.<sup>1</sup> D'altro canto, è possibile che la mutazione venga trasmessa senza manifestazioni cliniche per più generazioni. È quindi sempre necessario consigliare lo screening dei familiari di primo grado dopo la manifestazione di un episodio di ipertermia maligna in un paziente.<sup>4, 19</sup>

## Epidemiologia molecolare delle mutazioni

Ad oggi sono state identificate più di 300 varianti del gene *RYR1* potenzialmente associate alla suscettibilità all'ipertermia maligna.<sup>8, 13</sup> Di queste, circa il 40-60% sono considerate effettivamente patogene secondo i criteri EMHG/MHAUS. Molte varianti, invece, vengono classificate come "di significato incerto" (*variants of uncertain significance*, VUS). Le mutazioni a carico del gene *CACNA1S*, invece, rappresentano una quota molto minore ma sono confermate come cause indipendenti di suscettibilità.<sup>9</sup> Studi recenti suggeriscono che la prevalenza nella popolazione generale delle varianti *RYR1* con potenziale patogenicità possa superare l'1%,<sup>8, 9</sup> un dato enormemente superiore all'incidenza osservata delle crisi di ipertermia maligna, confermando la penetranza incompleta del fenotipo clinico.

## Condizioni correlate e diagnosi differenziale epidemiologica

L'ipertermia maligna è parte di un più ampio spettro di condizioni predisponenti a reazioni metaboliche anomale (si veda, per maggiori dettagli, il **capitolo 12**). Tra le più rilevanti:

- *Central Core Disease* (CCD), fortemente associata a mutazioni del gene *RYR1*;<sup>13</sup>
- *Multiminicore Disease* (MmD);
- episodi da sforzo e calore (EHS), con parziale sovrapposizione genetica.<sup>12, 14</sup>
- Sebbene queste condizioni non siano equivalenti all'ipertermia maligna, contribuiscono a definire un continuum fisiopatologico, importante per comprendere la reale epidemiologia dell'alterazione del canale rianodinico.

## Evoluzione dell'epidemiologia nel tempo

Per i motivi discussi sopra, l'epidemiologia dell'ipertermia maligna è profondamente cambiata negli anni. La conoscenza attuale dell'ipertermia maligna è frutto di questa evoluzione storica.

### Anni '60 - '70

- Crisi frequenti e spesso fatali;
- alta mortalità (>70-80%);<sup>2</sup>
- scarsa conoscenza fisiopatologica.

### Anni '80 - '90

- Introduzione del dantrolene e dei primi protocolli diagnostico-terapeutici;
- mortalità in calo al 20-30%;
- istituzione dei registri (MHAUS, EMHG).<sup>4, 5</sup>

### Anni 2000 - oggi

- Perfezionamento dei test diagnostici;<sup>9, 19, 20</sup>
- miglioramento della gestione intraoperatoria;
- mortalità <5%;
- aumento delle diagnosi genetiche e familiari;

- calo apparente dell'incidenza clinica per minore esposizione ai trigger.<sup>10</sup>

### In sintesi

L'ipertermia maligna può essere definita come una sindrome ipermetabolica acuta, potenzialmente letale, indotta da anestetici volatili alogenati o succinilcolina, in soggetti con difetti molecolari del recettore rianodinico o del canale del calcio diidropiridinico.<sup>6, 8, 9</sup>

Dal punto di vista epidemiologico:

- la prevalenza genetica è elevata (1:3.000–1:2.000);
- l'incidenza clinica è bassa (1:100.000–1:50.000 anestesie);
- la mortalità è oggi <5% nei centri attrezzati;
- la sottodiagnosi rimane un problema clinico rilevante;
- la distribuzione geografica è variabile per motivi genetici e culturali.

Tutti questi elementi rendono l'ipertermia maligna un paradigma di malattia rara ma cruciale in anestesia, in cui prevenzione, riconoscimento precoce e disponibilità di dantrolene determinano fortemente l'esito clinico del paziente.

### BIBLIOGRAFIA

1. Denborough MA, Forster JF, Lovell RR. Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 1962;2:45.
2. Britt BA, Kalow W. Malignant hyperthermia: a statistical review. *Can Anaesth Soc J* 1970;17:293–315.
3. Ellis FR, Harriman DG, Keaney NP, *et al.* Halothane-induced malignant hyperpyrexia. *Br J Anaesth* 1971;43:721–7.
4. MHAUS. MH Clinical Management Guidelines. [www.mhaus.org](http://www.mhaus.org)
5. Litman RS, Smith VI, Larach MG, *et al.* Consensus Statement of the Malignant Hyperthermia Association of the United States on Unresolved Clinical Questions Concerning the Management of Patients With Malignant Hyperthermia. *Anesth Analg* 2019;128:652–9.
6. Litman RS, Rosenberg H. MH: Update on susceptibility testing. *Anesth Analg* 2020;130:318–29.
7. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in management. *Br J Anaesth* 2011;107:118–29.
8. Robinson R, Carpenter D, Shaw MA *et al.* RYR1 mutations. *Hum Mutat* 2006;27:977–89.
9. Rosenberg H, Brandom BW. Genetic testing for MH susceptibility. *Anesthesiol Clin* 2015;33:165–75.
10. Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Updated epidemiology of MH. *Anesth Analg* 2018;126:135–42.
11. Litman RS. MH preparedness. *ASA Monitor*. 2019.
12. Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. MH in the post-genomics era. *Anesthesiology* 2018;128:168–80.
13. Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, *et al.* RYR1 mutations in MH and CCD. *Hum Mutat* 2002;19:122–9.
14. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, *et al.* MH-related deaths analysis. *Anesthesiology*. 1994;80:771–9.
15. Treves S, Vukcevic M, Jeannet PY, *et al.* MH and ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil* 2012;33:199–217.
16. Larach MG, Localio AR, Allen GC, *et al.* Clinical grading scale. *Anesthesiology* 1994;80:771–9.
17. Kalow W, Britt BA, Terreau ME, *et al.* Metabolic error of muscle metabolism in malignant hyperthermia. *Lancet* 1970;2:895–8.
18. Brady JE, Sun LS, Rosenberg H, Li G. MH diagnosis in hospital records. *Anesthesiology* 2009;110:89–94.
19. Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, *et al.* EMHG guidelines. *Br J Anaesth* 2015;115:531–9.
20. European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) protocol for investigation of malignant hyperthermia susceptibility by In Vitro Contracture Testing (IVCT); July 20, 2015. [www.emhg.org/testing-for-mh/2017/12/28/in-vitro-contracture-testing-ivct](http://www.emhg.org/testing-for-mh/2017/12/28/in-vitro-contracture-testing-ivct)

## Eziopatogenesi e farmaci trigger

Maria Venditto, Giuseppe Rossi, Manuela Angelone,  
Antonio Pisano

### INTRODUZIONE

L'ipertermia maligna è una condizione clinica rara, su base genetica, che si manifesta con un'alterata risposta della muscolatura striata alla somministrazione di alcuni farmaci, in particolare gli anestetici alogenati e i miorelassanti depolarizzanti. Questa risposta si traduce in un quadro di severo catabolismo muscolare, con segni clinici quali rigidità muscolare, ipertermia, instabilità emodinamica e respiratoria, aumento dell'anidride carbonica (CO<sub>2</sub>) espirata.<sup>1-3</sup>

Si ritiene che la patogenesi sia legata a una difettosa regolazione del calcio libero citoplasmatico nella fibrocellula muscolare striata a causa di un'alterazione genetica dei canali del calcio presenti a livello del reticolo sarcoplasmatico.<sup>1, 4</sup> La suscettibilità all'ipertermia maligna (*Malignant Hyperthermia Susceptibility*, MHS) si trasmette con modalità autosomica dominante e può essere legata a diverse mutazioni non ancora completamente identificate.<sup>4</sup> I due geni la cui mutazione è stata associata in modo causale all'ipertermia maligna sono *RYR1* e *CACNA1S*.<sup>1,4</sup> Alcune miopatie come la *Central Core Disease* (CCD), la *Multi-minicore Disease* (MmD) e la sindrome di King-Denborough sono frequentemente associate alla MHS: pazienti con CCD presentano in molti casi mutazioni del gene *RYR* specifiche per questa patologia, seppur con grande eterogeneità, mentre varianti recessive del gene *RYR* sono associa-

te alla MmD, sebbene probabilmente solo alcune di queste si associano anche a MHS.<sup>1</sup>

### PATOGENESI DELLA CRISI

I farmaci scatenanti, se somministrati a soggetti suscettibili, provocano una prolungata apertura dei canali del calcio. Dati da modelli animali dimostrano che le manifestazioni della malattia vengono innescate dal rilascio incontrollato di calcio dal reticolo sarcoplasmatico delle fibrocellule muscolari.<sup>1,5</sup> Tuttavia, mentre nel modello animale altri stimoli quali lo sforzo intenso e il calore possono fungere da fattori scatenanti, nell'uomo l'ipertermia maligna si manifesta più frequentemente come risposta alla somministrazione di farmaci trigger.<sup>1</sup>

L'aumento del calcio intracellulare provoca un aumento abnorme del metabolismo del muscolo, stimolandone la contrazione. Il metabolismo è inizialmente di tipo aerobio, con aumento della produzione di CO<sub>2</sub> e conseguenti ipercapnia e acidosi respiratoria, accompagnate da un'intensa produzione di calore. In una fase successiva, il flusso ematico diviene insufficiente a far fronte alle aumentate richieste di ossigeno legate all'aumentato metabolismo e si assiste all'instaurarsi di un metabolismo anaerobio, con produzione di lattato, acidosi metabolica e ulteriore produzione di calore.<sup>1</sup> L'ipercapnia e l'acidosi respiratoria sono un segno piuttosto precoce della crisi, cui si associa un aumento

dell'attività simpatica con tachicardia e acidosi metabolica; un altro segno relativamente precoce è rappresentato dall'ipertermia.<sup>6</sup> Presumibilmente, il consumo e dunque la ridotta disponibilità di adenosina trifosfato (ATP) provoca perdita dell'integrità di membrana con rilascio di potassio e di creatina fosfochinasi (CPK), per quanto l'esatta natura del processo non è stata dimostrata in via definitiva.<sup>1</sup>

### ALTERAZIONI GENETICHE E BIOCHIMICHE

#### Mutazioni genetiche

Un punto chiave nella comprensione dell'eziopatogenesi dell'ipertermia maligna è l'identificazione delle alterazioni genetiche che ne sono alla base. Le informazioni più dettagliate attualmente disponibili riguardano il gene del recettore della rianodina (*RYR1*), così denominato per la sua affinità verso l'alcaloide vegetale rianodina; tale gene è mappato sul cromosoma 19q13.1 e codifica per un canale del calcio presente a livello del reticolo sarcoplasmatico (**Figura 2.1**).

L'ipotesi che questo gene possa essere alterato nell'ipertermia maligna nell'uomo è supportata, tra le altre evidenze, anche dalla presenza nel maiale del gene *HAL* (*Halotane Sensitivity Gene*), la cui mutazione è ritenuta essere causale per l'ipertermia maligna nel maiale e che è mappato sul cromosoma 6 in una posizione analoga a quella occupata dal gene *RYR1* nell'uomo sul cromosoma 19.<sup>7</sup> La mutazione presente nel maiale comporta la sostituzione di una citidina con timidina in posizione 1843 (C1843T), con sostituzione di un'arginina alla cisteina; ad essa corrisponde un'analoga mutazione del recettore umano (C1840T), che è stata identificata successivamente solo nel 2-7% delle famiglie esaminate, rendendo dunque evidente che nell'uomo la situazione è più complessa e la

suscettibilità all'ipertermia maligna non può essere ricondotta ad un unico difetto genetico.<sup>8</sup> Studi successivi hanno portato all'identificazione di molte altre mutazioni a carico dello stesso gene.

Le mutazioni del gene *RYR1* rappresentano le alterazioni genetiche più comuni presenti nei pazienti che sviluppano ipertermia maligna, essendo identificate in più del 70% dei pazienti con MHS.<sup>9, 10</sup> Al 2022 erano note 334 varianti del gene *RYR1*, di cui 29 classificate come patogene ("P") e 57 come probabilmente patogene (*likely pathogenic*, LP).<sup>11, 12</sup> Attualmente, il sito Internet dell'European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) ne riporta un totale di 71 tra quelle "P" ed "LP".<sup>13</sup> La maggior parte delle mutazioni MHS presenta però penetranza incompleta, il che significa che l'ipertermia maligna si manifesterà clinicamente in meno del 100% degli individui geneticamente suscettibili esposti a un agente scatenante.<sup>14</sup> In un'indagine su 229 individui con genotipo positivo, la penetranza complessiva per le mutazioni *RYR1* analizzate era di circa il 40% con 93 casi di ipertermia maligna.<sup>15</sup>

Il recettore della rianodina è strettamente connesso con altre proteine, tra cui il recettore della diidropiridina (DHPR), un canale del calcio tipo L a voltaggio-dipendente situato nel tubulo a T del sarcolemma, dove svolge un ruolo chiave nell'accoppiamento eccitazione-contrazione del muscolo scheletrico (**Figura 2.1**).<sup>1</sup> Il canale del calcio DHPR è fisicamente accoppiato al canale *RYR1* e media il trasferimento della variazione di voltaggio a quest'ultimo.<sup>16-18</sup> Mutazioni del gene *CACNA1S*, che codifica per la subunità alfa-1S del canale DHPR, sono state identificate come causali dell'ipertermia maligna.<sup>19</sup> In particolare, due mutazioni del gene *CACNA1S* sono attualmente accettate dall'EMHG come diagnostiche di MHS.<sup>13, 20, 21</sup>

Il sequenziamento dell'esoma, ovvero di tut-