

A Patient with Prolonged Paralysis

JoDell E. Whittington¹, Hoai D. Pham², Melinda Procter³, David G. Grenache^{1,3} and Rong Mao^{1,3,*}

Um Paciente com Paralisia Prolongada

JoDell E. Whittington¹, Hoai D. Pham², Melinda Procter³, David G. Grenache^{1,3} and Rong Mao^{1,3,*}

¹Department of Pathology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT;

²Department of Anesthesiology, University of Minnesota, Minneapolis, MN;

³ARUP Institute for Clinical and Experimental Pathology, Salt Lake City, UT.

* Envie correspondência para esse autor para: ARUP Laboratories, 500 Chipeta Way, Salt Lake City, UT 84108-1221. E-mail rong.mao@aruplab.com.

CASO

Um rapaz Asiático de 19 anos com nenhum histórico médico notável se apresentou ao departamento de emergência com um histórico de 12 h de dor abdominal aguda. A condição do paciente foi diagnosticada como apendicite aguda, e ele se submeteu a uma apendicectomia laparoscópica de emergência. Uma dose de 1 mg de vecurônio seguida de 120 mg de succinilcolina foi administrada para induzir paralisia e facilitar intubação endotraqueal.

A progressão do relaxamento muscular do paciente foi monitorada intraoperativamente com um monitor de contração de série de quatro e estava acentuada por poucos estímulos marcando-a através da junção neuromuscular. Em

cirurgias gerais, um bloco neuromuscular abaixo de 2 contrações é adequado para rápida indução de sequência. Normalmente, uma dose de 0.5–2 mg de succinilcolina por quilograma de peso corpóreo abole completamente a resposta muscular ao estímulo do nervo. Dentro de 2 a 2.5 min, a junção neuromuscular começa a mostrar sinais de recuperação, ou contrações. Nesse caso, o paciente recebeu 1.7 mg/kg de succinilcolina. Depois que a apendicectomia foi completada, entretanto, o paciente não caracteristicamente permaneceu paralisado por 1.75 h. Ele não mostrou nenhuma contração muscular, nenhum esforço inspiratório espontâneo, e nenhum reflexo protetivo das vias respiratórias. Ele subsequentemente necessitou de sedação e apoio ventilatório assistido.

QUESTÕES A SEREM CONSIDERADAS

1. Quais são as propriedades farmacodinâmicas da succinilcolina?
2. Qual é o papel da butirilcolinesterase na farmacocinética da succinilcolina?
3. Que condições podem causar demorada recuperação da administração da succinilcolina?
4. Que testes adicionais devem ser usados para posterior avaliação desse paciente?

DISCUSSÃO

Colinesterases são enzimas que catalisam a hidrólise dos ésteres da colina. Acetilcolinesterase está distribuída na matéria cinza do sistema nervoso central, onde ela finaliza a transmissão sináptica especificamente hidrolisando o neurotransmissor acetilcolina (1, 2). Butirilcolinesterase (BChE),⁴ também conhecida como pseudocolinesterase, está distribuída na matéria branca do sistema nervoso central e no sangue. Embora ela não tenha nenhuma função fisiológica conhecida, BChE é de importância farmacológica e toxicológica (1). Diferente da acetilcolinesterase, BChE é capaz de hidrolisar ésteres exógenos do ácido fosfórico ou carboxílico encontrados na succinilcolina, aspirina, mivacúrio, anestésicos locais tipo éster, amitriptilina, cocaína, heroína, e várias drogas anticonvulsivas (3).

Succinilcolina, um agente bloqueador neuromuscular comumente usado em procedimentos cirúrgicos para ajudar na intubação endotraqueal, age como um bloqueador neuromuscular despolarizante imitando a ação da acetilcolina, desse modo, gerando um potencial de ação na placa final motora. Succinilcolina tem uma meia-vida de 0.7 min e um volume de distribuição de 0.02–0.04 L/kg. A ação da succinilcolina é finalizada por sua difusão longe da placa final motora no sangue, onde ela é hidrolisada pela BChE (3). Normalmente, função muscular é restaurada aproximadamente 10 min após a interrupção da droga. Bloqueio prolongado com succinilcolina ocorre num subgrupo de indivíduos que possuem variantes da BChE que têm ou não quantidade suficiente da enzima ou demonstram

uma reduzida afinidade para o substrato, portanto causando paralisia prolongada.

BChE é o produto do gene da BCHE (butirilcolinesterase) no cromossomo 3 região 3q26. O gene consiste de 73 quilobases em 4 exons separados por 3 introns (3). Mutações no gene da BCHE codificam produtos protéicos da BChE com reduções variantes na atividade que produzem bloqueio prolongado e apnéia em pacientes após exposição à succinilcolina. Essas variantes das enzimas geneticamente determinadas são caracterizadas pela reduzida produção de BChE (variantes quantitativas) ou pela produção das moléculas disfuncionais BChE tendo diminuído para nenhuma atividade (variantes qualitativas) (2). Deficiência de BChE é frequentemente reconhecida apenas depois que um indivíduo experimenta períodos inesperados de prolongada paralisia após administração de succinilcolina.

Um teste bioquímico da década de 50 para a identificação fenotípica das variantes da BChE ajudou a determinar que o efeito farmacogenético das variantes da BChE era familiar (4,–,6). O teste quantifica a atividade da enzima BChE no soro na presença e ausência da dibucaína inibidora competitiva, permitindo o cálculo de um “número da dibucaína” (DN) que corresponde à percentagem da inibição enzimática: $DN = [1 - (\text{atividade inibida da BChE}) / (\text{atividade total da BChE})] \times 100$, onde atividade da BChE está em unidades por litro. Juntos, a atividade da BChE e o DN podem ser usados para determinar um fenótipo bioquímico do indivíduo (Tabela 1).

Tabela 1.

Características associadas com fenótipos da BChE.

Fenótipo ^a da BChE	Atividade da BChE, U/L	DN, %	Susceptibilidade ^b	Frequência ^c
U	3300–10 300	83–88	Nenhuma	96%
A	1600–4100	24–31	Muita	1 em 3000
F	1600–4101	79–81	Um pouco	1 em 150 000
S	0–650	Any	Muita	1 em 40 000
UA	1930–7300	72–79	Leve	3%
UF	1260–5800	80–83	Leve	Rara
US	1300–5100	83–87	Leve	1 em 150
AS	540–1800	24–31	Muita	1 em 8000
AF	800–3100	60–71	Um pouco	Rara
FS	1000–3800	78–84	Um pouco	Rara

a U, fenótipo usual; A, fenótipo atípico; F, fenótipo resistente ao fluoreto; S, fenótipo silencioso. Outros fenótipos são combinações heterozigóticas dos fenótipos U, A, F, e S.

b Susceptibilidade à análise induzida por agentes bloqueadores neuromusculares que requerem metabolismo via atividade da BChE.

c Frequência dos fenótipos da BChE dentro da população geral.

Com uma prevalência de 96%, o fenótipo mais comum é o fenótipo usual (U), que é caracterizado por um DN >80%. Indivíduos com esse fenótipo respondem normalmente à administração de succinilcolina com recuperação da junção neuromuscular alcançada em aproximadamente 10 min após exposição. Em contraste, indivíduos com o fenótipo atípico (A) possuem um DN <32% e experimentam prolongada paralisia após exposição à succinilcolina. Um único alelo em uma frequência de 1 em 3000 é conhecido por produzir o fenótipo A (4). Aproximadamente 3% dos indivíduos possuem o fenótipo heterozigótico UA e demonstram propriedades clínicas e bioquímicas entre os fenótipos U e A. O fenótipo resistente ao fluoreto (F) mostra

elevada resistência à inibição pelo fluoreto e reduz a habilidade de um indivíduo de hidrolisar a succinilcolina. Existem 2 conhecidas mutações resistentes ao fluoreto, mas sua frequência é muito rara (1 em 150 000 indivíduos) (7). Indivíduos com o raro fenótipo silencioso (S) carecem completamente ou possuem apenas atividade mínima da BChE (8).

Três variantes quantitativas da BChE foram descritas: James (J), Kalow (K), e Hammersmith (H). Todas possuem atividade normal de ligação do substrato mas mostram reduzidas concentrações no plasma (2). As ligeiras reduções na atividade da BChE devido às variantes quantitativas geralmente não causam uma resposta

prolongada clinicamente importante à succinilcolina. Essas variantes são mais prováveis de afetar a duração da resposta quando presentes com outros fatores que influenciam a atividade da BChE, tais como uma variante qualitativa da BChE, gravidez, e drogas anticolinesterase (9).

ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE

Uma amostra do sangue foi obtida para atividade da BChE e teste de DN. A atividade da BChE era 57 U/L (intervalo de referência, 3300–10 300 U/L) e o DN era <5% (intervalo de referência, 83%–88%).

Após um período de 4 h além da duração esperada da ação da succinilcolina, o paciente recuperou sua força e satisfaz os critérios para extubação. Ele recebeu alta do hospital 27.5 h após a cirurgia. Visto que a succinilcolina se liga ao local ativo da BChE, sua presença no plasma produzirá falsos resultados da reduzida atividade da BChE e do DN. No caso relatado, o teste inicial da BChE foi realizado em uma amostra coletada quando a succinilcolina era provável de estar circulando no sangue do paciente. Uma amostra de sangue de repetição foi obtida 8 dias mais tarde para uma avaliação de repetição da atividade da BChE e do DN; os resultados foram 89 U/L e <5%, respectivamente. Esse achado da BChE em conjunção com o baixo DN (<5%) sugeriu que o paciente tinha o fenótipo S (Tabela 1). Conhecimento do fenótipo é

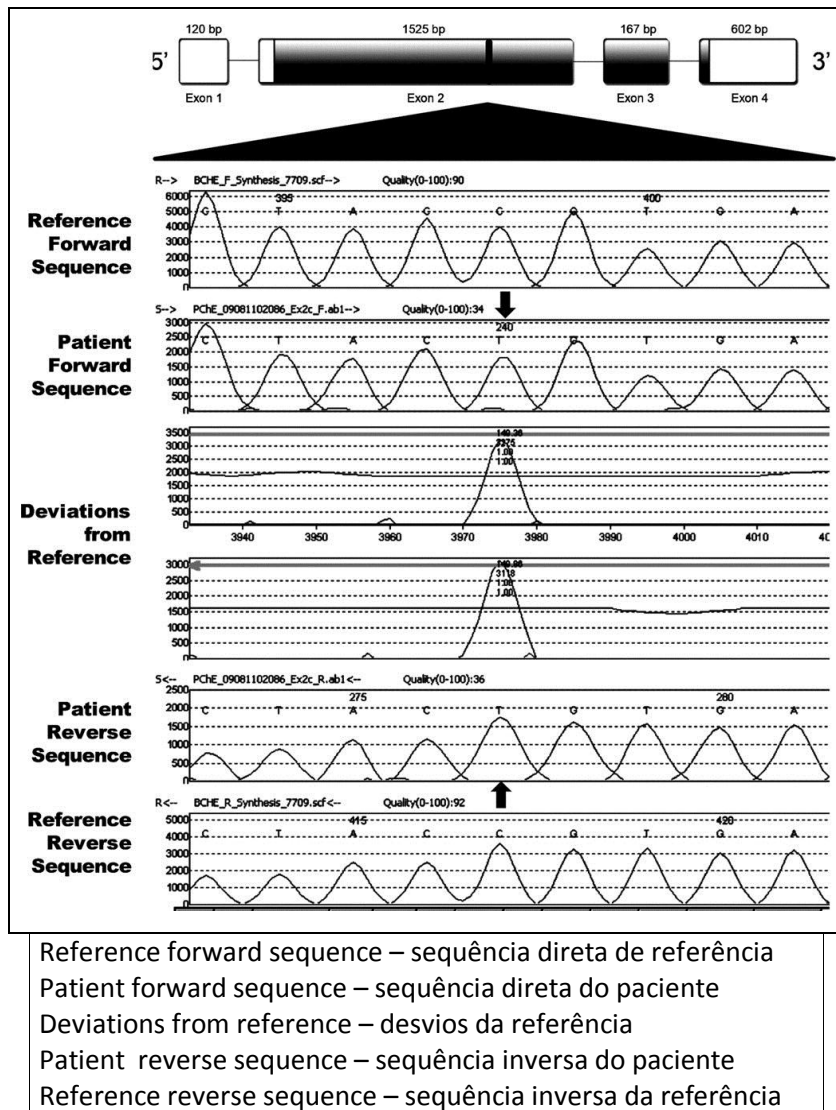
importante porque ele guiará as decisões com relação à qualquer uso futuro da succinilcolina.

Para melhor entender a causa genética da reduzida atividade da BChE do paciente, nós realizamos sequenciamento da BCHE. Ampliação do PCR das 3 regiões de codificação e das fronteiras intron/exon do gene BCHE foi realizada com primers ligados M13. Primers não incorporados e trifosfatos desoxinucleosídeos foram inativados incubando com ExoSAP (USB Corporation). Sequenciamento bidirecional do DNA foi realizado com BigDye Terminator chemistry (Applied Biosystems) e primers M13, e o produto foi analisado no ABI 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Dados foram analisados com o software Mutation Surveyor (SoftGenetics) comparando-se a sequência gerada com uma sequência de referência da BCHE (Genbank NC_000003.11).

Sequenciamento da BCHE identificou uma mutação heterozigótica: c.1240 C>T (p.Arg414Cys, conhecida como Arg386Cys na proteína madura) no exon 2 (Fig. 1). Essa rara mutação foi relatada anteriormente apenas como um heterozigoto e com uma importância clínica desconhecida (10, 11). O caso que nós apresentamos estabelece que a variante da BCHE Arg414Cys no estado homozigótico produz prolongada paralisia após exposição à succinilcolina, em concordância com um fenótipo S. Arg414Cys é muito provavelmente uma mutação imprópria que causa inativação do local ativo da BChE.

Fig. 1.

Resultados do sequenciamento da BCHE que identificam uma única mutação hemizigótica/homozigótica: 1240 C>T (p.Arg414Cys, conhecidos como Arg386Cys) no exon 2.



Embora a comunidade da anestesia esteja ciente de que alguns indivíduos terão variantes da BChE com reduzida atividade catalítica, teste da BChE e do DN não é frequentemente realizado, muito provavelmente por causa da incidência relativamente baixa das variantes da BChE dentro da população geral. Teste é frequentemente solicitado quando um indivíduo experimenta prolongada paralisia após exposi-

ção à succinilcolina, como ocorreu nesse caso. Nesse cenário, entretanto, a cronometragem da coleta da amostra é importante, e as amostras devem ser obtidas apenas depois que toda succinilcolina tenha completamente sumido. Deixar de fazer isso pode produzir resultados enganosos ou dados bioquímicos não interpretáveis que podem levar a um erro, por exemplo, no qual o fenótipo obtido não implica em risco

ou implica apenas em um ligeiro risco da prolongada paralisia em um indivíduo que está de fato em alto risco. Em um estudo (12), a 3 pacientes foram atribuídos um fenótipo BChE de UF (ligeiro risco), mas 1 dos pacientes foi definido ter um genótipo AA BCHE (alto risco) (12).

Visto que a meia-vida da succinilcolina é prolongada além do esperado 0.7 min em pacientes com variantes qualitativas da BChE devido à prejudicada atividade catalítica, nós recomendamos esperar um mínimo de 48 h após exposi-

ção à succinilcolina antes de coletar uma amostra para fenotipagem da BchE.

Para o nosso paciente, resultados semelhantes da BChE e do DN foram obtidos com 2 diferentes amostras, uma das quais foi coletada quando a succinilcolina ainda estava provavelmente presente no sangue do paciente. O efeito da succinilcolina nos resultados da BChE e do DN estava menos aparente porque o paciente tinha um raro genótipo SS BCHE, que produziu uma variante da BChE com atividade catalítica muito baixa.

PONTOS A SEREM LEMBRADOS

- Succinilcolina é uma droga paralítica usada para induzir relaxamento muscular e paralisia de curto prazo.
- BchE não tem função fisiológica conhecida mas é capaz de hidrolisar ésteres exógenos colina encontrados em certas drogas de consumo, aspirina, antidepressivos, anticonvulsivos, e paralíticos.
- Prolongada paralisia por succinilcolina ocorre em indivíduos com reduzida atividade da BChE devido às variantes enzimáticas geneticamente determinadas.
- Dibucaína é um inibidor competitivo da BChE e é usada para determinar um DN do indivíduo, que é a percentagem da BChE inibida pela dibucaína.
- A atividade da BChE e do DN pode ser usada para inferir um fenótipo bioquímico da BChE do indivíduo.

Agradecimentos

Nós somos gratos ao Dr. Christopher Reif na Community University Health Care Center, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, e sua ajuda na obtenção das amostras do paciente e da informação clínica.

Notas de Rodapé

⁴Abreviações não padronizadas:

BChE, butirilcolinesterase; DN, número da dibucaína

Contribuições dos Autores: Todos os autores confirmaram que eles contribuíram para o conteúdo intelectual desse paper e satisfizeram os 3 seguintes requisitos: (a) contribuições significantes para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) rascunhando ou revisando o artigo para conteúdo intelectual; e (c) aprovação final do artigo publicado.

Revelações dos Autores de Potenciais Conflitos de Interesse: Nenhum autor declarou qualquer potencial conflito de interesse.

Recebido para publicação em 17 de Fevereiro de 2011.

Aceito para publicação em 13 de Junho de 2011.

© 2012 The American Association for Clinical Chemistry

Referências

1. Darvesh S, Hopkins DA, Geula C. Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:131–8.
2. Primo-Parmo SL, Bartels CF, Wiersema B, van der Spek AF, Innis JW, La Du BN. Characterization of 12 silent alleles of the human butyrylcholinesterase (BCHE) gene. *Am J Hum Genet* 1996;58:52–64.
3. Cokugras AN. Butyrylcholinesterase: structure and physiological importance. *Turk J Biochem* 2003;28:54–61.4. Kalow W, Genest K. A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase; determination of dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol* 1957;35:339–46.
5. Kalow W, Lindsay HA. A comparison of optical and manometric methods for the assay of human serum cholinesterase. *Can J Biochem Physiol* 1955;33:568–74.
6. Lehmann H, Ryan E. The familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet* 1956;271:124.
7. Harris H, Whittaker M. Differential inhibition of human serum cholinesterase with fluoride: recognition of two new phenotypes. *Nature* 1961;191:496–8.
8. Hodgkin W, Giblett ER, Levine H, Bauer W, Motulsky AG. Complete pseudocholinesterase deficiency: genetic and immunologic characterization. *J Clin Invest* 1965;44:486–93.
9. Bartels CF, Jensen FS, Lockridge O, van der Spek AF, Rubinstein HM, Lubrano T, La Du BN. DNA mutation associated with the human butyrylcholinesterase K-variant and its linkage to the atypical variant mutation and other polymorphic sites. *Am J Hum Genet* 1992;50:1086–103.
10. Yen T, Nightingale BN, Burns JC, Sullivan DR, Stewart PM. Butyrylcholinesterase (BCHE) genotyping for post-succinylcholine apnea in an Australian population. *Clin Chem* 2003;49:1297–308.
11. De Jaco A, Comoletti D, Kovarik Z, Gaietta G, Radic Z, Lockridge O, et al. A mutation linked with autism reveals a common mechanism of endoplasmic reticulum retention for the alpha,beta-hydrolase fold protein family. *J Biol Chem* 2006;281:9667–76.
12. Parnas ML, Procter M, Schwarz MA, Mao R, Grenache DG. Concordance of butyrylcholinesterase phenotype with genotype: implications for biochemical reporting. *Am J Clin Pathol* 2011;135:271–6.

Comentário

George Despotis*

Division of Laboratory and Genomic Medicine, Department of Pathology and Immunology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO.

* Envie correspondência para o autor para: Division of Laboratory and Genomic Medicine, Department of Pathology and Immunology, Washington University School of Medicine, 669 S Euclid Ave., Box 8118, St. Louis, MO 63110. Fax 314-362-1461; e-mail gdespotis@path.wustl.edu.

Nesse Estudo do Caso Clínico por J.E. Whittington et al., os autores resumem a literatura com relação a deficiência de butirilcolinesterase (BChE) e fornecem um abrangente resumo dos vários fenótipos na Tabela 1, que ilustra as frequências relativamente baixas dos fenótipos atípicos da BChE. Contudo, existem implicações clínicas substanciais da reduzida atividade da BChE. Pacientes que possuem um fenótipo de baixa atividade da BChE podem experimentar sérias complicações se essa predisposição genética não for tratada apropriadamente. Embora o caso dos autores ilustre as implicações potencialmente sérias desse distúrbio de uma perspectiva ventilatória, a relativa importância da reduzida atividade da BChE na atividade biológica e farmacocinética de vários outros agentes farmacológicos também é enfatizada.

Uma questão não abordada nesse Estudo do Caso Clínico está relacionada com inibição iatrogênica dessa enzima no cenário ou de inver-

são perioperatória dos agentes relaxantes musculares não despolarizantes (por exemplo, neostigmina) ou com o tratamento crônico da miastenia grave (por exemplo, piridostigmina). Embora a prolongada duração da ação da succinilcolina após administração de agentes como neostigmina tenha sido extensivamente descrita, existem também alguns relatórios de resistência ao relaxamento muscular com a succinilcolina. Pode-se especular que pacientes com uma redução hereditária na atividade da BChE podem exibir efeitos mais profundos quando esses inibidores da acetilcolinesterase são administrados. A utilidade clínica da BChE recombinante (transgênica) nesses pacientes variantes também pode ser de algum benefício.

Um melhor entendimento das questões delineadas nesse caso deve ajudar os clínicos a confirmar o diagnóstico e ajudar com o tratamento de pacientes com reduzida BChE quando eles se encontrarem em sua prática clínica.

Notas de Rodapé

Contribuições dos Autores: Todos os autores confirmaram que eles contribuíram para o conteúdo intelectual desse paper e satisfizeram os 3 seguintes requisitos: (a) contribuições significantes para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) rascunhando ou revisando o artigo para conteúdo intelectual; e (c) aprovação final do artigo publicado.

Revelações dos Autores de Potenciais Conflitos de Interesse: Nenhum autor declarou qualquer potencial conflito de interesse.

Recebido para publicação em 22 de Agosto de 2011.

Aceito para publicação em 29 de Agosto de 2011.

© 2012 The American Association for Clinical Chemistry

Comentário

Roberta Goodall*

Department of Clinical Biochemistry, North Bristol NHS Trust, Southmead Hospital, Bristol, UK.

* Envie correspondência para o autor para: Department of Clinical Biochemistry, North Bristol NHS Trust, Southmead Hospital, Bristol, UK BS10 5NB. Fax +44-117-3238377; e-mail roberta.goodall@nbt.nhs.uk.

Prolongada paralisia devido à baixa atividade da butirilcolinesterase (BChE) após administração de suxametônio surge ou de uma deficiência herdada ou adquirida, mas o risco de prolongada paralisia é dependente tanto da atividade da enzima quanto do genótipo. BChE é um gene altamente polimórfico, e as prevalências das diferentes mutações mostram a grande variação geográfica e étnica. A terminologia pode ser desafiadora (1). Fenótipos bioquímicos são definidos pelo padrão de valores obtido depois da inibição diferencial da enzima para determinar “números de inibidores,” por exemplo, o número da dibucaína (DN). A identificação mais precisa do fenótipo usa 3 inibidores, tipicamente dibucaína mais fluoreto e o carbamato Ro 02-0683 (2), que permitem identificação de tais fenótipos como AK e AF, assim como os fenótipos originais UA e Atípicos (A), e melhora a extrapolação do fenótipo para o genótipo.

Baixos valores do DN normalmente indicam o fenótipo A (DN tipicamente 20–30), que é demonstrado apenas pelos homozigotos para a mutação definidora Asp70Gly (genótipo A/A)

ou por seus heterozigotos compostos com uma mutação da variante silenciosa (genótipo A/S) — o produto do gene da variante silenciosa contribuindo pouco para o total. Na atividade muito baixa da enzima, pouca significância pode ser colocada no DN; imprecisão nesses níveis impede sua precisa determinação. Um DN muito baixo deve ser considerado como apontando nem para um fenótipo “silencioso” e nem para um fenótipo A, uma conclusão apoiada nesse caso pelo fato de que os resultados do genótipo não mostram a mutação Asp70Gly. Em casos nos quais números de inibidores podem ser determinados precisamente, a presença de uma variante silenciosa nos heterozigotos é marcada pelo fenótipo do outro alelo. Isso tem sido demonstrado com relação a um heterozigoto para a mutação Arg386Cys descrita aqui, que demonstrou um fenótipo “Usual”, assim como para outros heterozigotos compostos e U/S.

Esse caso mostra o valor da genotipagem num caso de baixa atividade da BChE, porque a identificação de uma causa genética pode ter repercussões para outros membros da família.

Notas de Rodapé

Contribuições dos Autores: Todos os autores confirmaram que eles contribuíram para o conteúdo intelectual desse paper e satisfizeram os 3 seguintes requisitos: (a) contribuições significantes para a con-

cepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) rascunhando ou revisando o artigo para conteúdo intelectual; e (c) aprovação final do artigo publicado.

Revelações dos Autores de Potenciais Conflitos de Interesse: Nenhum autor declarou qualquer potencial conflito de interesse.

Recebido para publicação em 12 de Julho de 2011.

Aceito para publicação em 14 de Julho de 2011.

© 2012 The American Association for Clinical Chemistry

Referências

1. La Du BN, Bartels C, Noqueira CP, Arpagaus M, Lockridge O. Proposed nomenclature for human butyrylcholinesterase genetic variants identified by DNA sequencing. *Cell Mol Neurobiol* 1991;11:79–89. CrossRefMedlineOrder article via InfotrieveWeb of Science
2. Goodall R. Cholinesterase: phenotyping and genotyping. *Ann Clin Biochem* 2004;41:98–110. Abstract/FREE Full Text

“This article has been translated with the permission of AACC. AACC is not responsible for the accuracy of the translation. The views presented are those of the authors and not necessarily those of the AACC or the Journal. Reprinted from *Clin Chem*, 2012; 58: 3 496-500, by permission of AACC. Original copyright © 2011 American Association for Clinical Chemistry, Inc. When citing this article, please refer to the original English publication source in the journal, *Clinical Chemistry*.”

“Este artigo foi traduzido com a permissão da AACC. AACC não é responsável pela acurácia da tradução. Os pontos de vista apresentados são aqueles dos autores e não necessariamente os da AACC ou do Journal. Reimpresso da *ClinChem*, 2012; 58: 3 496-500, por permissão da AACC. Cópia original © 2011 American Association for Clinical Chemistry, Inc. Quando citar este artigo, por favor refira-se à fonte de publicação original em inglês na revista, *Clinical Chemistry*.”