

## Deficienza Ereditaria in Pseudocolinesterasi e Apnea da Succinilcolina

G. Sansone, A. Rasore-Quartino

La succinilcolina è un potente miorelaxante che viene largamente usato in anestesia generale, o per la riduzione di fratture, o per agevolare la broncoscopia. I neurologi la adoperano per facilitare l'esecuzione dell'elettroshock. La sua caratteristica principale è quella di determinare una paralisi respiratoria di pochi minuti. Questa brevità d'azione è possibile, perchè nell'individuo normale interviene un enzima, la colinesterasi serica, che la inattiva, o, per meglio dire, trasforma la succinilcolina in succinilmonocolina.

Il largo impiego di questa sostanza portò ad osservare che qualche individuo (la percentuale si ritiene oggi che sia dell' 1/2000) reagiva in modo abnorme, nel senso che l'apnea si prolungava in modo allarmante, per un periodo anche molto lungo (1-2 ore, anzichè pochi minuti). Si poté dimostrare che questi individui presentavano un basso livello enzimatico (Evans *et al.*, 1952). Ma, ciò che è più interessante, si scoprì che anche nei familiari, apparentemente normali, esistevano livelli di colinesterasi, dal più al meno, diminuiti (Lehmann e Ryan, 1956).

Studi approfonditi di genetica permisero di concludere che i pazienti erano omozigoti per il difetto e che i genitori erano eterozigoti, con valori enzimatici intermedi. Questi ultimi non sempre però potevano essere riconosciuti con le usuali tecniche di laboratorio, date le grandi oscillazioni dei tassi ottenuti. Infatti gli omozigoti patologici avevano un livello enzimatico inferiore alle 35 U/cc., gli omozigoti normali un livello superiore alle 60 U/cc., mentre gli eterozigoti avevano livelli compresi fra 26 e 90 U/cc.

Fu perciò molto importante la scoperta di un farmacologo canadese, il Kalow, secondo il quale, nei casi di risposta abnorme, più che di una ridotta attività enzimatica, si trattava di un enzima patologico. Egli giunse a questa affermazione servendosi di un inibitore della colinesterasi: la dibucaina. La dibucaina è un anestetico locale che inibisce «in vitro» l'attività colinesterasica pressoché totalmente nei normali, meno negli eterozigoti, meno ancora nei patologici. La percentuale di inibizione va sotto il nome di «numero di dibucaina». È questo il prezioso dato

di laboratorio che ci permette di discriminare la popolazione umana e ripartirla nelle tre classi: gli omozigoti normali, con numero di dibucaina intorno a 80, gli omozigoti patologici, con numero di dibucaina intorno a 20 e gli eterozigoti, con numero di dibucaina compreso fra 52 e 69.

Si ammetteva così l'esistenza di due alleli, uno dei quali determinante la formazione di enzima normale ( $E_1^u$ ) e l'altro di enzima patologico o atipico ( $E_1^a$ ). Gli omozigoti formerebbero solo l'enzima corrispondente, mentre gli eterozigoti ( $E_1^u E_1^a$ ) sintetizzerebbero entrambi gli enzimi.

Lo studio di numerosi ceppi familiari confermava l'ipotesi della segregazione di due alleli. Alcuni rari alberi genealogici, però, non rientravano nello schema previsto. Per spiegare questi casi si dovette postulare l'esistenza di un altro allele, detto gene silente ( $E_1^s$ ), il quale non sarebbe capace di sintetizzare enzima attivo. Pertanto gli eterozigoti  $E_1^u E_1^s$  ed  $E_1^a E_1^s$  si comporterebbero fenotipicamente come degli omozigoti per l'enzima rispettivamente normale ed atipico.

Più recentemente Harris e Whittaker (1961), usando il fluoruro di sodio come inibitore, trovarono che, mentre la maggior parte degli individui aveva numeri di dibucaina e di fluoruro sovrapponibili, si verificavano pur tuttavia alcune eccezioni. Si poté così provare l'esistenza di un altro allele ( $E_1^f$ ) deputato alla sintesi di un enzima con proprietà leggermente differenti da quelli già noti.

Allo stato attuale delle ricerche si pensa quindi che la sintesi della colinesterasi sia dipendente da quattro alleli, da cui derivano dieci differenti genotipi. Da un punto di vista pratico, solamente tre di essi condizionano una costante sensibilità alla succinilcolina e cioè:  $E_1^a E_1^a$ ,  $E_1^a E_1^s$ ,  $E_1^s E_1^s$ .

Dopo questa breve introduzione di ordine genetico, passiamo a descrivere i casi giunti alla nostra osservazione.

### Descrizione dei casi

CASO 1. Pa. Paolo, di anni 3. In occasione di un intervento chirurgico per ernia inguinale, l'anestesista somministra al bambino una piccola quantità di succinilcolina. L'apnea si prolunga, al termine dell'operazione, per oltre due ore. Il paziente si riprende lentamente e l'indomani ogni disturbo è scomparso. Lo studio della colinesterasi del siero mette in evidenza valori patologici: il numero di dibucaina è molto basso ( $ND = 19$ ). L'indagine viene estesa a tutti i familiari, due fratelli e i genitori del paziente, i quali risultano tutti eterozigoti, con numeri di dibucaina intermedi (cfr. Tab. 1 e Fig. 1).

CASO 2. Nel reparto maternità del nostro ospedale una donna, al termine della prima gravidanza, è sottoposta a taglio cesareo. Durante l'anestesia viene somministrata succinilcolina. Dopo l'intervento si ha un'apnea molto prolungata e si instaura anche collasso, per un'emorragia di non grave entità. Nonostante la terapia sintomatica ed emotrasfusioni, si ha il decesso. Il neonato, vivo e vitale, viene trasferito nel nostro Reparto e, dopo alcuni giorni di degenza, dimesso in buone condizioni. Poichè la causa di morte della madre non può essere stabilita con esattezza, anche dopo l'indagine necroscopica, si studia la colinesterasi sul siero del neonato, del padre e di uno zio materno (cfr. Tab. 2 e Fig. 2).

Tab. 1. Determinazioni della pseudocolinesterasi della famiglia Pa.

	Attività	Numero di dibucaina	Fenotipo	Genotipo probabile
Padre	98	70	Intermedio	$E_1^u E_1^s$
Madre	63	64	Intermedio	$E_1^u E_1^s$
Figlio Paolo	49	19	Atipico	$E_1^s E_1^s$
Figlio Carlo	81	60	Intermedio	$E_1^u E_1^s$
Figlio Giorgio	92	60	Intermedio	$E_1^u E_1^s$

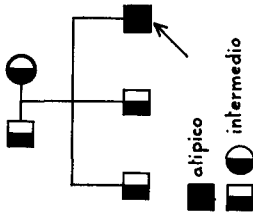


Fig. 1. Albero genealogico della famiglia Pa.

Tab. 2. Determinazioni della pseudocolinesterasi della famiglia Ma.

	Attività	Numero di dibucaina	Fenotipo	Genotipo probabile
Padre	122	84	Normale	$E_1^u E_1^u$
Zio materno	37	9	Atipico	$E_1^s E_1^s$
Figlio Luigi	60	64	Intermedio	$E_1^u E_1^s$

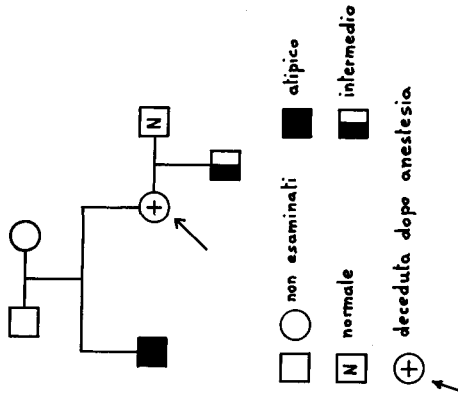


Fig. 2. Albero genealogico della famiglia Ma.

## Discussione

I due casi da noi presentati sono di per sè molto eloquenti e non meriterebbero particolare discussione. Vogliamo tuttavia sottolineare solamente l'interesse del secondo caso, in cui l'evento morboso non era facile da inquadrare, dal punto di vista causale. Lo studio del ceppo familiare ha dimostrato che il padre del bambino era normale, dal punto di vista enzimatico, il figlio eterozigote e uno zio materno omozigote per il difetto. In via retrospettiva ci è sembrato di aver indirettamente e quasi con sicurezza potuto attribuire l'exitus della paziente alla deficienza enzimatica, anche se nell'evento sfavorevole hanno giocato altri fattori concomitanti.

Ringraziamo il Prof. H. Harris, Direttore del Dipartimento di Biochimica, King's College, Università di Londra, per le determinazioni enzimatiche.

## Riassunto

Gli Autori, dopo una breve premessa sulla genetica della colinesterasi serica, descrivono due casi familiari di individui, omozigoti per il gene atipico della colinesterasi, nei quali, dopo anestesia, si era verificata un'apnea prolungata.

## Bibliografia

- EVANS F. T., *et al.* (1952). Sensitivity to succinylcholine in relation to pseudo-cholinesterase. *Lancet*, **I**: 1229.
- HARRIS H. (1964). The genetics of serum cholinesterase « deficiency » in relation to suxamethonium apnoea. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **57**: 503.
- WHITTAKER M. (1961). Differential inhibition of human serum cholinesterase with fluoride: recognition of two new phenotypes. *Nature*, **191**: 496.
- KALOW W. (1962). Pharmacogenetics. Heredity and the Response to Drugs. *W. B. Saunders C.*
- LEHMANN H., RYAN E. (1956). The familial incidence of low pseudo-cholinesterase level. *Lancet*, **II**: 124.
- *et al.* (1962). Genetical and chemical aspects of the cholinesterase types. *Proc. Sec. Intern. Congr. Hum. Genet.*, Roma.
- SANSONE G. (1963). Malattie metaboliche genotipiche da deficienza enzimatica. In L. Gedda: *De Genetica Medica*, IV, 1. *Ed. Ist. Mendel*. Roma.
- SIMPSON N. E., KALOW W. (1964). The « silent » gene for serum cholinesterase. *Amer. J. Hum. Genet.*, **16**: 180.

RÉSUMÉ

Après un aperçu sur les aspects génétiques de la cholinestérase sérique, les Auteurs décrivent deux cas familiaux de sujets homozygotes pour le gène atypique de la cholinestérase, ayant présenté une apnée prolongée après anesthésie.

SUMMARY

After a brief introduction on the genetic aspects of serum cholinesterase, the Authors describe two familial cases of subjects homozygous for the atypical gene of cholinesterase, who had severe apnoea following anesthesia.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach kurzer Einführung bezüglich der Erbllichkeit der Serumcholinesterase beschreiben Verf. 2 Fälle in der gleichen Familie, welche in Bezug auf das atypische Gen der Cholinesterase homozygot waren, und bei denen nach Anästhesie eine längere Apnoe eingetreten war.