

Hipertermia Maligna em Alpaca (*Vicugna pacos*)

Malignant Hyperthermia in Alpaca (*Vicugna pacos*)

Guida Isaia Sampedro¹, Renan Hamilton Nunes Soares¹, Beatriz Lopes Simão¹, Mariana Ferreira Feyh¹, Nicole Lourenço das Chagas¹, Mariane Feser², Taiara Müller da Silva³ & Ana Carolina Barreto Coelho¹

ABSTRACT

Background: Malignant hyperthermia (MH) is a metabolic myopathy that affects several species, including humans; it occurs because of a sudden increase in calcium in the muscle fibers in genetically susceptible individuals. In camelids, such as alpacas, it is related to heat stress, caused, for example, by an environment with high temperatures. However, there are no reports of MH in alpacas in Brazil. Herein, we aimed to describe the anatomopathological examination findings via necroscopy and histopathological analyses of 2 alpacas suffering from MH.

Cases: A fertile, adult, female alpaca with white fur that was not shorn, presented with hyperthermia (42.6°C), prostration, tachypnea, and paresis on a day when the temperature recorded in Rio Grande do Sul was 38°C, which felt like 46°C. At the veterinary clinic, tylosin and dipyrone were administered intramuscularly; however, the animal died. Upon examination, a complete blood count revealed erythrocytosis, anisocytosis, leukocytosis because of neutrophilia and thrombocytopenia. Biochemical evaluation revealed an increase in aspartate aminotransferase (AST), creatine kinase (CK), creatinine, and urea levels. The following day, necroscopic examination revealed moderately congested mucous membranes in the ocular and oral cavities, very pale striated muscles, and a discreetly pale liver with accentuation in the lobular pattern. The lungs were heavily armed, with costal impressions and a shiny dark red-to-purple surface; the more depressed areas were black. There was a significant amount of a reddish and frothy liquid in regions of the trachea and bronchi. Microscopic evaluation of the lung revealed diffuse moderate-to-marked accumulation of amorphous eosinophilic material. Diffuse congestion and moderate and multifocal hemorrhages were noted in the subendocardial region of the heart. Skeletal muscle examination revealed a moderate-to-marked difference in the size of some muscle fibers, with degeneration and necrosis of cardiomyocytes, loss of angulation and flocculation, and edema between the muscle fibers. These fibers, severely damaged because of atrophy, had multinucleated cells. The difference in fiber content was moderate in other muscle fibers. In all muscle fibers, there was moderate edema between the fibers. The spleen and brain were congested. In the liver, mainly in the centrilobular areas, a brownish granular pigment was detected in the cytoplasm of hepatocytes. All gastric compartments demonstrated diffuse and marked autolysis. Another alpaca who was in contact with the female alpaca presented with similar clinical signs; however, they had a milder form. After the line of management was altered, the animal recovered. No other alpacas were afflicted.

Discussion: To establish a diagnosis of MH, it is necessary to correlate epidemiological data and clinical history with macroscopic and histological lesions as well as hematological examination findings. The increase in CK and AST levels demonstrated muscle injury. The clinical signs of prostration, tachypnea, muscle rigidity, and hyperthermia, in addition to extremely pale striated skeletal muscles, were indicative of MH. Differential diagnoses of capture myopathy, lymphocytic myositis, selenium and vitamin E deficiency, or accidental Senna poisoning were discarded because of the history elicited and injuries detected. To the best of our knowledge, this is the 1st case report of MH in alpacas in Brazil. Our findings indicate that it is extremely important to instruct breeders regarding the management of animals in hot weather.

Keywords: camelid, histopathology, muscle tissue, muscle necrosis.

Descritores: camelídeo, histopatologia, tecido muscular, necrose muscular.

DOI: 10.22456/1679-9216.137987

Received: 20 October 2024

Accepted: 9 March 2025

Published: 28 April 2025

¹Faculdade de Medicina Veterinária, Centro Universitário Ritter dos Reis (UniRitter), Porto Alegre, RS, Brazil. ²Clínica Veterinária Zoomed, Porto Alegre.

³Axys Análises, Porto Alegre. CORRESPONDENCE: A.C.B. Coelho [annacarolina@hotmail.com]. Faculdade de Veterinária - UniRitter. Av. Manoel Elias n. 2001. CEP 91240-261 Porto Alegre, RS, Brazil.

INTRODUÇÃO

A hipertermia maligna (HM) é uma miopatia metabólica, que consiste no aumento dos níveis de cálcio de forma súbita nas fibras musculares, acometendo indivíduos com sensibilidade genética [5]. Nos camelídeos, como as alpacas, a HM está relacionada com o estresse térmico, proveniente de um ambiente quente, podendo também acontecer em decorrência de uma má contenção física ou química [8].

Os sinais clínicos consistem em rigidez muscular, taquicardia, dispneia, acidose metabólica, hipertermia e rabdomiólise, sendo essa o principal achado na hipertermia maligna [22]. Na crise de HM, há intensa contração muscular, causada pelo aumento da concentração de íons de cálcio (Ca^{2+}), resultante da hiperativação da proteína RyR1, responsável por controlar o Ca^{2+} no mioplasma [2,18].

O grande consumo de adenosina trifosfato (ATP) gera um excesso de calor, em decorrência dos processos de contração muscular e reabsorção do excesso Ca^{2+} [18]. Esse consumo excessivo de ATP leva ao rompimento da membrana da musculatura, resultando no extravasamento de potássio, creatina, fosfatos e mioglobina. Fatores que justificam a acidose metabólica e arritmias cardíacas [1,18,19].

Na análise hematológica, pode haver um aumento significativo das enzimas Creatina quinase e Aspartato aminotransferase indicando lesão muscular, evidenciada nas análises macroscópicas e microscópicas [9]. O diagnóstico da HM é baseado nas apresentações clínicas e laboratoriais [2,13,20].

O presente relato tem como objetivo descrever os achados anatomopatológicos em 2 alpacas (*Vicugna pacos*) por meio dos exames necroscópico e histopatológico, além de salientar a importância do manejo ambiental.

CASOS

Uma alpaca, fêmea inteira, de 4 anos de idade, pelagem branca, não tosquiada, apresentava hipertermia de $42,6^{\circ}\text{C}$, prostração, taquipneia e não conseguia se levantar, no dia em que era registrada uma temperatura de 38°C com sensação térmica de aproximadamente 46°C no Rio Grande do Sul, durante o verão. Porém se alimentava e ingeria água normalmente, logo foi chamado uma médica veterinária para prestar atendimento. Durante o atendimento, foram realizados o exame ultrassonográfico, cujo não foram

encontradas alterações, e a administração de tilosina¹ [Tyladen® 20% - 10 mg/kg, dose única] e dipirona sódica² [Dipirona 50% - 50 mg/kg, dose única], ambos pela via intramuscular (IM). A paciente tinha outros animais como contactantes, no entanto apenas a alpaca do presente relato, apresentou sinais severos e veio a morrer. A outra alpaca, que apresentou os mesmos sinais, porém mais leves, após a mudança de manejo, se recuperou. De todos os camelídeos somente os que não foram esquilados apresentaram sinais clínicos.

O animal apresentava histórico de fotossensibilização no ano anterior, era alimentada com ração de cavalo sem melaço, de baixa proteína e não era vacinada contra a raiva. Quanto ao manejo, os animais ficavam a campo, em pasto de azevém e cameron durante o dia, e durante a noite ficavam nas baias, havia a separação entre machos e fêmeas. Também, havia uma rotina de vermifugação a cada 2 meses, no qual as últimas 2 doses foram feitas com moxidectina³ [Cydectin® 1% - 20 mg/kg], administradas pela via subcutânea (SC), tendo em vista que esses animais são bem sensíveis a verminoses, semelhantes aos ovinos.

Foi coletado sangue para a realização de hemograma e avaliação bioquímica, sendo elas: Aspartato Aminotransferase (AST), Creatina quinase (CK/CPK), Creatinina, Gama-Glutamil Transferase (GGT) e Ureia. Os resultados do hemograma, apresentavam leve eritrocitose, moderada anisocitose, leve leucocitose por neutrofilia (neutrófilos segmentados em sua maioria) e leve a moderada trombocitopenia. Quanto aos exames bioquímicos, não foram encontradas alterações, com exceção da AST, CK, Creatinina e Ureia. Contudo, no mesmo dia, o animal veio a óbito.

No dia seguinte, a alpaca foi submetida ao exame necroscópico. Na avaliação macroscópica dos tecidos: as mucosas oculares e oral estavam moderadamente congestas; o músculo estriado esquelético estava pálido (Figura 1); e o fígado estava discretamente pálido, com acentuação do padrão lobular. Quanto aos pulmões, estavam acentuadamente armados, com impressões intercostais, superfície brilhante, de coloração vermelho-escura a arroxeada e apresentando áreas deprimidas mais enegrecidas. Em porção de traqueia e brônquios, havia acentuada quantidade de conteúdo líquido avermelhado espumoso.

Na avaliação microscópica, o pulmão apresentava congestão difusa, acentuada e em algumas áreas, havia moderado acúmulo de material eosinofílico



Figura 1. Musculatura esquelética com palidez acentuada e difusa.

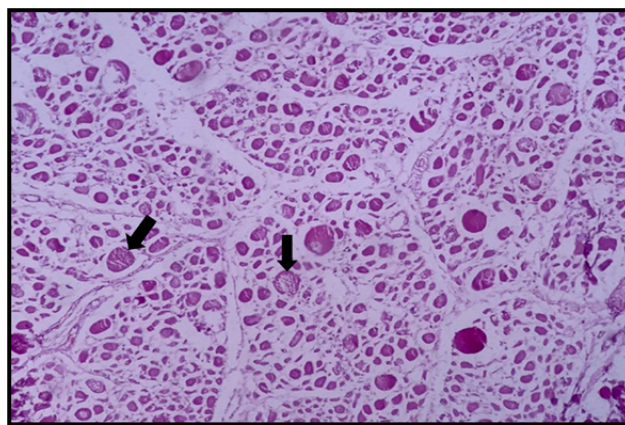


Figura 2. Degeneração e necrose de miofibrilas, com perda de angulação, floculação e atrofia severa das fibras (setas). [HE; 10x].

amorfo. O coração, apresentava congestão difusa, moderada e hemorragia multifocal em região subendocárdica. O músculo esquelético, em alguns fragmentos observava-se acentuada diferença do calibre das fibras musculares, com degeneração e necrose das miofibrilas (Figura 2), com perda da angulação e floculação. Nestes, observavam-se células multinucleadas (atrofia severa das fibras). Em outros fragmentos, a diferença do calibre das fibras era moderada. Em todos os fragmentos, havia moderado edema entre as fibras. O baço, mostrava congestão difusa, moderada. Encéfalo, congestão difusa, leve. No fígado, principalmente nas áreas centrolobulares havia presença de pigmento granular amarronzado no citoplasma dos hepatócitos. Todos os compartimentos gástricos apresentavam autólise difusa, acentuada.

Correlacionando os dados epidemiológicos e de manejo, sinais clínicos, análise clínica, os achados macroscópicos e microscópicos, concluiu-se que a alpaca morreu em decorrência de hipertermia maligna.

DISCUSSÃO

Apesar da HM estar comumente associada por uma resposta hipermetabólica mediante ao uso de alguns fármacos anestésicos inalatórios [10], o estresse térmico que esses animais sofrem quando não estão devidamente condicionados ao ambiente, onde estão inseridos, pode levá-los a serem acometidos pela enfermidade [11]. O que acreditamos que ocorreu no presente caso, devido aos animais serem mantidos em ambiente fechado, no auge do verão onde as altas temperaturas alcançavam de 38 a 40°C, o que justifica a hipertermia relacionada ao estresse térmico.

Os sinais clínicos apresentados no presente caso, como prostração, taquipneia, rigidez muscular

e hipertermia são esperados em casos de HM [22], assim como a cor extremamente pálida da musculatura estriada esquelética, contudo, não são patognômicos da doença, tendo em vista que a miopatia de captura também pode cursar com sinais semelhantes [17]. No entanto, os animais não tiveram histórico de contenção física e ou química correlacionadas com miopatia de captura, o que exclui essa possibilidade. Acreditamos que os sinais foram correlacionados ao ambiente fechado, onde os animais expostos, influenciadas pela elevada temperatura do dia e potencializada pelo fato dos animais não terem sido tosquiados.

Ao serem analisados os exames hematológicos, em especial os bioquímicos, foram destacados um grande aumento das enzimas CK e AST, sendo elas, de grande importância na evidência de dano muscular, por serem enzimas intimamente ligadas aos músculos [7]. Essas lesões são compatíveis com o presente caso devido ao calor excessivo lesionar a musculatura, e consequentemente liberando as enzimas observadas na análise.

Quando observamos e correlacionamos os achados macroscópicos e microscópicos nos dois exames, constatamos que houve, principalmente, um predomínio de necrose muscular acompanhada de edema e congestão em diversos órgãos, que pode ser explicado pelo aumento da permeabilidade vascular, causado pela degeneração e necrose das miofibrilas, no processo de rabdomiólise [15].

Dentre os diagnósticos diferenciais, além da miopatia de captura, podem ser mencionados: miosite; deficiência de selênio; deficiência de vitamina E; além de intoxicação por *Senna occidentalis*. A miosite, é caracterizada pela presença de células inflamatórias nas miofibrilas, sendo estas células inflamatórias

responsáveis diretamente com o início e perduração da lesão muscular. Sua classificação se dá pela sua duração, extensão, gravidade, exsudato e etiologia. Conforme a sua etiologia, esses distúrbios inflamatórios musculares, também podem ser classificados em miosites imunomediadas, virais, bacterianas e parasitárias [22].

Tomando como base a miosite linfocítica, na maioria das vezes, há associação de necrose das miofibras e estrias brancas ou branco-amareladas, na macroscopia, podendo estar associada a lesões virais [22]. Porém, ao analisar os resultados do hemograma, juntamente com a anamnese, não foram observados sinais indicativos de miosite no animal do presente caso, logo, este possível diagnóstico foi descartado.

A deficiência de selênio (Se) e de vitamina E, tem como uma das principais manifestações a miopatia nutricional (doença dos músculos brancos), consiste em lesões por degeneração da musculatura estriada esquelética e cardíaca, evoluindo para a calcificação sobre o músculo degenerado, tornando-as opacas, brancas e muito mais visíveis, que afeta animais jovens de crescimento rápido [22], diferentemente da alpaca em questão, cuja idade era de 4 anos.

Os animais podem morrer de forma aguda, sem apresentar sinais clínicos, ou após aparecimento súbito de depressão, decúbito, dispnéia e corrimento nasal espumoso avermelhado. Outros sinais clínicos que podem ser observados são a rigidez muscular, dificuldade de locomoção, tremores musculares, em alguns casos mioglobulinúria, taquicardia acentuada, e pode ser observado a temperatura corporal dentro da normalidade [22]. Sendo, a temperatura normal, um sinal clínico oposto demonstrado na hipertermia maligna.

Senna occidentalis, popularmente conhecida como “fedegoso”, é uma planta, herbácea, que apresenta toxicidade em todas as suas estruturas e principalmente em suas sementes, sendo essa a parte mais tóxica da planta [12]. A intoxicação pode acontecer pela ingestão espontânea da planta durante a pastagem dos animais a campo ou pela ingestão de ração contaminadas por

sementes da planta [3,4,6,14]. No entanto não havia a planta na propriedade onde estava o animal.

Como sinais clínicos, podem ser citados inco-ordenação, tremores musculares, andar cambaleante e decúbito, resultante da miopatia e cardiomiopatia. Diarreia e mioglobulinúria também podem ser observados [4,14]. Das principais alterações, a mais significativa é uma necrose e degeneração multifocal da musculatura esquelética, especialmente dos membros pélvicos [21], porém essa característica da lesão não correspondia com a necrose difusamente extensa apresentada pela alpaca, além de o animal não ter histórico de ingestão da planta.

A temperatura corporal das alpacas está entre 35,1°C a 39,4°C [16], para evitar o aumento da temperatura dos animais e aliviar o estresse térmico, o proprietário alterou o manejo dos animais. Tomando medidas como tosquia, ventiladores nas baias e controlando o horário de pastagem dos animais não apenas garantindo a recuperação da outra alpaca, cujo, os sinais eram mais brandos, mas também dificultando outros casos de acontecerem.

A hipertermia maligna é uma doença rara e grave, sendo de suma importância o reconhecimento precoce dos sinais clínicos para o tratamento adequado e alterações de manejo, pois o atraso no diagnóstico e no tratamento piora o prognóstico da doença. As únicas alpacas afetadas foram as não tosquias, acreditamos que esse fator somado as elevadas temperaturas contribuíram para a ocorrência da enfermidade. Assim, é importante instruir o criador sobre manejo na época do ano com temperaturas mais elevadas. Esse é um raro relato de HM em alpacas, acreditamos ser o 1º. descrito no país.

MANUFACTURERS

¹Ceva Saúde Animal Ltda. Paulínia, SP, Brazil.

²Laboratório Ibasa Ltda. Porto Alegre, RS, Brazil.

³Zoetis Comércio e Distribuição Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Ali S.Z., Taguchi A. & Rosenberg H. 2003. Malignant hyperthermia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 17(4): 519-533. DOI: 10.1016/j.bpa.2003.09.012.
- 2 Amaral J.L.G., Carvalho R.B., Cunha L.B.P., Batti M.A.S., Issy A.M., Habib A.K., Silva H.C.A., Cagnolatti D.C. & Simões C.M. 2009. Hipertermia Maligna. *Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina*. 14p. Disponível em: https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/hipertemia-maligna.pdf.

- 3 **Barros C.S.L., Pilati C., Andujar M.B., Graça D.L., Irigoyen L.F., Lopes S.T. & Santos C.F. 1990.** Intoxicação por *Cassia occidentalis* (Leg. Caes.) em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 10(3/4): 47-58.
- 4 **Carmo P.M.S., Irigoyen L.F., Lucena R.B., Figuera R.A., Kommers G.D. & Barros C.S.L. 2011.** Spontaneous coffee senna poisoning in cattle: Report on 16 outbreaks. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 31(2): 139-146. DOI: 10.1590/S0100-736X2011000200008.
- 5 **Ellinas H. & Albrecht M. 2020.** Malignant hyperthermia update. *Anesthesiology Clinics*. 38(1): 165-181. DOI: 10.1016/j.anclin.2019.10.
- 6 **Flory W., Spainhour Jr C.B., Colvin B. & Herbert C.D. 1992.** The toxicologic investigation of a feed grain contaminated with seeds of the plant species *Cassia*. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 4(1): 65-69. DOI: 10.1177/104063879200400114.
- 7 **Foschini D., Prestes J. & Charro M.A. 2007.** Relação entre exercício físico, dano muscular e dor muscular de início tardio. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*. 9(1): 101-106. DOI: 10.1590/S1519-0402007000025x.
- 8 **Fowler M.E. 2008.** Camelids. In: *Restraint and handling of wild and domestic animals*. Ames: Wiley-Blackwell, pp.161-180.
- 9 **Franciscato C., Lopes S.T.A., Veiga A.P.M., Martins D.B., Emanuelli M.P. & Oliveira L.S.S. 2006.** Atividade sérica das enzimas AST, CK e GGT em cavalos Crioulos. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*. 41(10): 1561-1565. DOI: 10.1590/S0100-204X2006001000014.
- 10 **García-Muro C., Sáenz-Moreno I., Riaño-Méndez B. Gutiérrez-Delgado J.M., Valencia-Ramos J. & Esteban-Zubero E. 2020.** Síndrome de hipertermia maligna: una patología infrecuente. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 77(6): 337-340. DOI: 10.24875/bmhim.20000047.
- 11 **Heath A.M., Navarra C.B., Simpkins A., Purohit R.C. & Pugh D.G. 2001.** A comparison of surface and rectal temperatures between sheared and non-sheared alpacas (*Lama pacos*). *Small Ruminant Research*. 39(1): 19-23. DOI: 10.1016/S0921-4488(00)00173-5.
- 12 **Henson J.B. & Dollahite J.W. 1966.** Toxic degeneration in calves produced by experimental *Cassia occidentalis* intoxication. *American Journal of Veterinary Research*. 27: 947-950.
- 13 **Hopkins P.M. 2000.** Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *British Journal of Anaesthesia*. 85(1): 118-128. DOI: 10.1093/bja/85.1.118.
- 14 **Ilha M.R.S., Langohr I.M., Barros C.S.L. & Schild A.L. 1997.** Intoxicação por *Senna occidentalis* em bovinos em pastoreio In: *VIII Encontro Nacional de Patologia Veterinária* (Pirassununga, Brasil). p.29.
- 15 **Jatene P.R.S. & Zantut P.B.C. 1998.** Síndrome de Hipertermia Maligna após Mamoplastia Redutora - Relato de Caso. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*. 13(2): 25-30.
- 16 **Mattiello S., Formis E. & Barbieri S. 2011.** Thermoregulation of alpacas bred in Italy. *International Journal of Biometeorology*. 55(2): 213-218. DOI: 10.1007/s00484-010-0326-0.
- 17 **Moreno G.R. 2014.** Camelidae Neotropical (Alpaca, Lhama, Guanaco e Vicunha). In: Cubas Z.S., Silva J.C.R. & Catão-Dias J.L. (Eds). *Tratado de Animais Selvagens - Medicina Veterinária*. 2.ed. São Paulo: Roca, pp.630-640.
- 18 **Paul-Pletzer K., Yamamoto T., Bhat M.B., Ma J., Ikemoto N., Jiménez L.S., Morimoto H., Williams P.G. & Parness J. 2002.** Identification of a dantrolene-binding sequence on the skeletal muscle ryanodine receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 277(38): 34918-34923. DOI: 10.1074/jbc.M205487200.
- 19 **Rêgo V., Rêgo B., Mahkoul G. & Gabriel S.A. 2022.** Hipertermia maligna: uma revisão clínica da literatura. *Revista Científica Corpus Hippocraticum*. 1(1): 1-8.
- 20 **Rosenberg H., Davis M., James D., Pollock N. & Stowell K. 2007.** Malignant hyperthermia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2(21): 1-14. DOI: 10.1186/1750-1172-2-21.
- 21 **Sant'Ana F.J.F., Garcia E.C., Rabelo R.E., Ferreira Jr. C.S., Freitas Neto A.P. & Verdejo A.C.F. 2011.** Intoxicação espontânea por *Senna occidentalis* em javalis (*Sus scrofa ferox*) no estado de Goiás. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 31(8): 702-706. DOI: 10.1590/S0100-736X2011000800012.
- 22 **Santos R.L. & Alessi A.C. 2016.** Sistema muscular. *Patologia Veterinária*. Rio de Janeiro: Roca, pp.1111-1112.