

ŠEIMINIS PIKTYBINĖS HIPERTERMIJOS ATVEJIS

**Diana Damanskytė, Kristina Česevičiūtė, Ilona Razlevičė, Lina Kalibatienė,
Tomas Bukauskas, Andrius Macas**

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Anesteziologijos klinika

Raktažodžiai: piktybinė hipertermija, anestezijos komplikacijos, hipermetabolinis sindromas.

Santrauka

Piktybinė hipertermija (PH) – paveldimas skeleto raumenų funkcijos sutrikimas, kuriam būdingas hipermetabolinio sindromo vystymasis veikiant gariniams anestetikams ir/ar depoliarizuojantiems raumenų relaksantams. Pateikiame piktybinės hipertermijos atvejį, kuris įvyko 3 metų pacientui bei keliems jo giminaičiams. Kadangi paciento išgyvenamumas priklauso nuo ankstyvo piktybinės hipertermijos krizės atpažinimo ir neatidėliotinos gydymo pradžios, norime aptarti būklės, kurių metu galimas piktybinės hipertermijos išsivystymas, jos klinikinius simptomus ir gydymo galimybes.

Įvadas

Piktybinė hipertermija yra farmakogenetinis sindromas, paveldimas autosominiu dominantiniu būdu. Tai retai pasitaikanti, tačiau gali būti mirtina komplikacija anestezijos metu. PH pasireiškia pacientams, turintiems skeleto raumenų receptorių defektų, dėl kurių kalcis kaupiasi sarkolemoje, veikiant tam tikrai anestetinei medžiagai [1]. Piktybinės hipertermijos krizės metu pasireiškia ląstelių hipermetabolizmas, dėl to vystosi ilgalaikis raumenų susitraukimas ir raumens pažeidimas (rabdiomiolizė), anaerobinis metabolizmas, acidozė [2]. Visų šių procesų pasekmė yra širdies sustojimas. LSMUL KK per pastaruosius 30 metų registruoti vos keli PH atvejai, kurie baigėsi sėkmingai. Pateikiame klinikinį atvejį, kuris įvyko pacientui ir, kaip vėliau išaiškėjo, paciento senelio broliui.

Darbo tikslas: aptarti šeiminį piktybinės hipertermijos atvejį.

Klinikinis atvejis

2 m. 11 mėn. amžiaus pacientas stacionarizuotas į LSMU Kauno klinikų Ausų, nosies, gerklės ligų skyrių planinei adenoidų šalinimo operacijai. Apie 1 metus laiko berniuką

vargino pasunkėjęs kvėpavimas pro nosį, dažnos slogos, o taikytas konservatyvus gydymas buvo neefektyvus. Pacientas svėrė 15 kg, jokių kitų šalutinių ligų ir operacijų neturėjo, alergijų tėvai nepastebėjo. Laboratoriniai kraujo tyrimai buvo normos ribose. Prieš operaciją gydytojo anesteziologo įvertintas I ASA klase, numatyta bendroji endotrachėjinė anestezija. Sutikimas anestezijai pasirašytas berniuko tėvų. Taikyta anestezijos indukcija sevoflurano kauke, aseptikos sąlygomis paruošus punkcijos vietą punktuota ir kateterizuota periferinė vena, skirta kristaloidų infuzijai. Pradėtas įprastas gyvybinių funkcijų monitoravimas (EKG, neinvazinis AKS, SpO₂, etCO₂). Skirta 20 µg fentanilio, 3 mg mivakuriumo i/v. Pacientas intubuotas tiesioginės laringoskopijos metu, įleistas 4 mm skersmens intubacinis vamzdelis su manžete. Anestezijai palaikyti operacijos metu skirtas sevofluranas. Netrukus po intubacijos pradėjus dirbtinę plaučių ventiliaciją, stebėtas didelis CO₂ kiekis iškvėpime (72 mmHg). Atsiurbta iš intubacinio vamzdelio, skirti du įpurškimai inhaliuojamojo salbutamolio, didinta deguonies frakcija iki 100%, keisti dirbtinės plaučių ventiliacijos režimai. Nepaisant taikytų veiksnių, slėgis kvėpavimo takuose išliko padidėjęs (26–28 cmH₂O), CO₂ kiekis iškvėpime nemažėjo. Pacientas buvo perintubuotas, tačiau ir po pakartotinės intubacijos didėjo CO₂ kiekis iškvėpime (72 → 82 → 92 mmHg), išryškėjo visų skeleto raumenų rigidiškumas. Pradėta stebėti kūno temperatūra, kuri siekė 38,5°C. Įtarus piktybinę hipertermiją nutrauktas sevoflurano skyrimas, pakeistas kvėpavimo kontūras ir adsorbentas, pacientas ventiliuotas 100% deguonimi, skiriant didelio tūrio minutinę ventiliaciją. Temperatūros mažinimui skirta 300 mg paracetamolio i/v. Pradėtas lašinti dantrolenas 2,5 mg/kg (iš viso 37,5 mg), paimtas kraujo mėginys laboratoriniams tyrimams: K⁺, kreatinino, kreatininfosfokinazės (KFK), gliukozės, šlapalo koncentracijoms nustatyti, krešėjimo rodikliams įvertinti. Po taikyto gydymo būklė pradėjo gerėti, rigidiškumas išnyko, pacientas pats pradėjo kvėpuoti. CO₂ kiekis iškvėpime sumažėjo iki 40 mmHg, temperatūra nukrito iki 37,4°C. Planinė operacija neatlikta. Tolimesniam gydymui pacientas pervežtas į vaikų intensyviosios terapijos skyrių, kur buvo tęsiamas dantroleno

skyrimas (15 mg kas 6 val). Eigoje stebėta didėjanti KFK koncentracija (7248 → 9605 IU/l), pradėtas šlapimo šarminimas, skiriant natrio bikarbonatą per skrandinį zondą (8 ml/4 k./d.). Po paros pacientas ekstubuotas. KFK mažėjo (8178 → 3387 → 473 IU/l). Trečią gydymo dieną pacientas buvo perkeltas į vaikų vidaus ligų skyrių, o praėjus septynioms dienoms išleistas į namus.

Po įvykio tikslinant anamnezę sužinota, kad paciento senelio broliui operacijos metu taip pat buvo registruota piktybinė hipertermija. Iš archyve esančios ligos istorijos sužinota, kad 2006 m. veido-žandikaulių chirurgijos operacinėje nuskausmintas 61 m. berniuko senelio brolis dėl seilių liaukos uždegimo. Skundėsi kelias paras didėjančiu dariniu pažandės srityje bei sutrikusiu kramtymu. Sirgęs išemine širdies liga, arterine hipertenzija, žvyneline, prieš kelis metus persirgęs miokardo infarktu. Operacijų neturėjo, alergijų nepastebėjo. Numatyta pažandžio seilių liaukos šalinimo operacija bei bendroji endotrachėjinė anestezija. Anestezijos indukcijai skirtas fentanilis, tiopentalis ir atakuriumas. Anestezija tęsta sevoflurano garais. Praėjus 30 min. nuo anestezijos pradžios stebėtas didėjantis ŠSD iki 120 k./min., hipertenzija iki 180/97 mmHg, į taikomą gydymą opioidais bei antihipertenziniais medikamentais atsako nebuvo, minėti rodikliai toliau augo. Kapnogramoje 45 min. po intubacijos stebėtas CO₂ kiekio iškvėpime augimas (68→76→118 mmHg), temperatūros nosiaryklėje didėjimas (36,8→39,6→40,9°C), raumenų rigidiškumas. Įtarta piktybinė hipertermija. Skirti šalti tirpalai į/v., nutraukti inhaliaciniai anestetikai, pakeistas kvėpavimo kontūras ir adsorbentas, pradėtas patogenetinis gydymas dantrolenu 2 mg/kg (viso 200 mg), paimti kraujo tyrimai (bendras kraujo tyrimas, kalis, natris, urea, kreatininas, krešumo rodikliai), kateterizuota šlapimo pūslė. Atliktame kraujo dujų tyrime PaCO₂ išmatuotas 138 mmHg. Skiriant gydymą, po valandos CO₂ kiekis sumažėjo iki 68 mmHg, kūno temperatūra iki 39,1°C. Pacientas neekstubuotas, ventiliuojamas portatyviniu dirbtinės plaučių ventiliacijos aparatu, tolimesniam gydymui palydėtas į intensyviosios terapijos skyrių, kur buvo tęsiamas šaldymas išorinėmis fizinėmis priemonėmis, šaltais skysčiais bei konservatyvus gydymas nebeskiriant dantrolenu. Tą pačią dieną pacientas ekstubuotas, po paros perkeltas į veido-žandikaulių chirurgijos skyrių. Vėliau sužinota, kad ne tik berniuko senelio broliui įvyko PH krizė, tačiau prieš daug metų (apie 1970 metus) operacijos metu staiga mirė ir minėto giminaičio mama, kurios mirtis galėjo įvykti taip pat dėl PH.

Diskusija

Piktybinė hipertermija (PH) – paveldimas skeleto raumenų funkcijos sutrikimas, kuriam būdingas hipermetabo-

linio sindromo vystymasis veikiant gariniams anestetikams (pvz., halotanui, izofluranui, sevofluranui, desfluranui) ir/ar depoliarizuojantiems raumenų relaksantams (pvz., sukcinilcholinui). Paveldima autosominiu dominantiniu būdu [3,4]. Pirmos eilės giminaičiams (broliams, seserims bei vaikams) yra 50% tikimybė paveldėti minėtą sutrikimą [1]. Genetinis polinkis yra susijęs su RYR1 geno mutacijomis, kurios aptinkamos 19q13.1 chromosomoje [3]. Taip pat nustatyta ir CACNA1S geno mutacija, kuris nulemia 1% PH atvejų [3,5], manoma, kad STAC3 mutacija gali būti susijusi su PH [6]. RYR1 genas koduoja pakitusius rianodino receptorių baltymus, atsakingus už Ca²⁺ išsiskyrimą iš sarkoplazminio tinklo į sarkoplazmą, dėl to vyksta kalcio kaupimasis ir veikiant anestetinei medžiagai yra sukeliamas ilgalaikis skeleto raumenų susitraukimas [2,3,7,8].

Tikrasis ligos dažnis nėra žinomas, nes nėra paskelbto visuotinio registro, tačiau literatūros duomenimis, PH paplitimas svyruoja 1:10 000 iki 1:100 000 anestezijų [2,9]. Paplitimas tarp vaikų yra 1 : 15000, o suaugusiųjų - 1 : 15000 – 1 : 50000 [7,10]. Vaikai sudaro 45-52% visų minimų PH įvykių. Šis sindromas 2,5-4,5 karto dažniau pasireiškia vyrams, tačiau mirtingumas žymiai didesnis tarp moterų [2,4,7,11].

PH krizės metu dėl pagreitėjusio aerobinio metabolizmo didėja anglies dioksido produkcija ir ląstelių acidozė bei yra išievojami energetiniai substratai (deguonis ir adenozino trifosfatas) [2]. Prasideda anaerobinis metabolizmas, kuris gilina acidozę bei skatinama laktatų produkcija [2]. Išiekojus energetines medžiagas vystosi rabdiomiolizė, kurios metu pasireiškia hiperkalemija ir mioglobinurija [2]. Pateikto klinikinio atvejo metu berniukui stebėti simptomai, kurie neabejotinai leido įtarti PH: hiperkarbija, kuri progresavo nepaisant taikomų gydymo priemonių, bei visų skeleto raumenų rigidiškumas. Vėlyvieji PH požymiai - tokie kaip didėjanti šerdinė kūno temperatūra bei KFK kiekis kraujo serume taip pat buvo nustatyti minėtam pacientui.

Literatūroje minima, kad vaikams PH krizės metu dažniausiai pasireiškia sinusinė tachikardija, hiperkarbija ir greitas temperatūros didėjimas [2,12]. Skirtingo amžiaus vaikų grupėse klinikiniai simptomai gali skirtis: vaikams iki 24 mėn. amžiaus dažnesnis odos bėrimas, didesnė laktatų bei mažesnė KFK koncentracija [2]. Vaikams nuo 2 iki 12 metų amžiaus dažniau pasireiškia kramtomojo raumens spazmas, mažesnis maksimalus etCO₂ ir PaCO₂ kiekis [2,12]. 12 – 18 metų vaikams stebima aukštesnė maksimali temperatūra bei greitesnis temperatūros kilimas, gausnesnis prakaitavimas, didesnis kalio bei KFK kiekis, ilgesnė trukmė, kol pasiekiamas maksimalus etCO₂ lygis [2,12]. Toks skirtumas aiškinamas tuo, kad vyresniems vaikams būdinga didesnė raumenų masė, todėl rabdiomiolizės raiška gali būti stipresnė [14]. Mūsų

berniukas patenka į viduriniąją vaikų grupę, klinika atitiko minėtus simptomus, stebėtas ryškus skeleto raumenų rigidiškumas nepaisant taikytos bendrosios anestezijos su raumenų relaksantais. Tuo tarpu suaugusiems pirmiausia stebimas didėjantis CO₂ kiekis iškvėpime, raumenų rigidiškumas, tachikardija ir temperatūros didėjimas. Berniuko senelio broliui iš pradžių stebėtas didėjantis ŠSD ir AKS ir tik po to išryškėjo hiperkarbija bei skeleto raumenų rigidiškumas.

PH turi būti visada įtariama, kai anestezijos metu skiriami PH provokuojantys medikamentai, nes daugiau nei 90% PH krizės atvejų pasireiškia pacientams, kurie turi neigiamą šeiminių anamnezę ir net daugiau nei pusė atvejų įvyksta pacientams, kuriems anamnezėje anestezijos pradžioje sklandžiai [2,13,14]. PH diagnozė neabejotina, kai yra įvykusi PH ankstesnės anestezijos metu ir kai nustatyti būdingi raumenų funkcijos sutrikimai tiriant raumenų biopsinę medžiagą (kofeino-halotano kontrakcijos testo metu, kuris, 2017 m. duomenimis, atliekamas tik 30-yje pasaulio centrų) bei nustatytus PH būdingas jau minėtas genų mutacijas [5]. Kofeino-halotano kontrakcijos testas yra vienintelis laboratorinis testas piktybinės hipertermijos sindromui diagnozuoti, tačiau gali būti sunku interpretuoti rezultatus pacientams, sergantiems raumenų liga, nes pati liga gali paveikti atsaką į halotaną ir/ar kofeiną [15]. Diagnozė yra tikėtina, jei paciento giminaičiui diagnozuota PH ar pacientas serga paveldima raumenų liga, sukelta RYR1 geno mutacijos (šerdine miopatija, King–Denborough sindromu, Multi/Minicore liga, Nemaline miopatija, Evanso miopatija) [16]. Sergantiems kitomis miopatijomis anestezijos metu gali būti sukeltos PH panašios reakcijos, todėl reikia vengti PH provokuojančių veiksmų [16,17]. Įtarti esančią raumenų problemą galima ir iš atitinkamų klinikinių simptomų (hipotonija naujagimystės laikotarpiu, sąnarių kontraktūros, pavėluotas motorinis vystymasis, skausmingi spazmai, raumenų nykimas ir silpnumas, neišraiškingi veido bruožai, „anties“ eiseną, tachikardija ramybėje) bei atliktuose tyrimuose stebint besimptomį KFK padidėjimą, atrioventrikulinio laidumo sutrikimus elektrokardiogramoje [18]. Atskirti miopatiją dažniausiai padeda tik atlikti detalūs histopatologiniai, radiologiniai (BMR) ir genetiniai tyrimai [19].

Paciento išgyvenamumas priklauso nuo ankstyvo PH krizės atpažinimo ir neatidėliotinio gydymo pradžios [14]. Įvykus PH krizei pirmiausia svarbu nutraukti garinio anestetiko tiekimą, taikyti 2-3 kartus didesnę minutinę ventiliaciją, skirti 100% deguonį, pakeisti CO₂ absorbento konteinerį nauju, informuoti chirurgą apie įvykusių nepageidaujamą klinikinę situaciją. Negalint nutraukti ir atidėti operacijos, tęsti nuskausminimą taikant visišką intraveninę nejautrą (TIVA) bei kuo greičiau pradėti patogenetinį gydymą dantrolenu [2,14]. Dantrolenas – tai rianodino receptorių antagonistas,

sustabdantis kalcio jonų judėjimą iš sarkoplazminio tinklo. Mūsų klinikinio atvejo metu laiku įvertintas galimas PH pasireiškimas ir pradėtas tinkamas gydymas, todėl paciento baigtis buvo gera. Dantrolenas turi būti privalomas ir lengvai prieinamas visose ligoninėse, kuriose atliekamos anestezijos, naudojant PH provokuojančius vaistus [20,14].

PH grėsmę galima būtų įtarti, jeigu berniuko tėvai prieš numatytą operaciją būtų daugiau žinoję apie buvusius PH atvejus giminėje, tačiau šeimine anamneze labiau pasidomėta tik tada, kai anesteziologas artimuosius informavo apie nutikusį įvykį. Literatūroje teigiama, kad yra 50% tikimybė paveldėti PH sindromą pirmos eilės giminaičiams [1], tačiau pateiktos situacijos atveju, nors abu pacientai yra tolimi giminaičiai, bet abiem stebėta ta pati komplikacija.

Išvados

Piktybinė hipertermija yra reta, bet gyvybei labai pavojinga būklė, progresuojanti anestezijos metu, veikiant tam tikrai anestetinei medžiagai. Todėl labai svarbu laiku įtarti PH ar į PH panašias reakcijas, jas diferencijuoti ir kuo greičiau pradėti atitinkamą patogenetinį gydymą. Privalu kiekvienoje gydymo įstaigoje turėti PH gydymo protokolus, būti pasiruošusiam šiai klinikinei situacijai bei taikyti TIVA ar apsvarstyti regioninės anestezijos metodų naudojimo galimybes, tiek jau esant žinomai PH, tiek sergant paveldimomis raumenų ligomis. Atlikti genetiniai tyrimai bei kofeino-halotano kontrakcijos testas padeda nustatyti šią patologiją ir išvengti galimų letalių baigčių, susijusių su anestezija.

Literatūra

1. Litman RS. Susceptibility to malignant hyperthermia: Evaluation and management. UpToDate [serial online] 2017 Jul [cited 2018 Apr 18]. Available from: URL: <https://www.uptodate.com/contents/susceptibility-to-malignant-hyperthermia-evaluation-and-management>.
2. Litman RS. Malignant hyperthermia: Clinical diagnosis and management of acute crisis. UpToDate [serial online] 2017 Sep [cited 2018 Apr 18]. Available from: URL: <https://www.uptodate.com/contents/malignant-hyperthermia-clinical-diagnosis-and-management-of-acute-crisis>.
3. Salazar JH, Yang J, Shen L, Abdullah F, Kim TW. Pediatric malignant hyperthermia: risk factors, morbidity, and mortality identified from the Nationwide Inpatient Sample and Kids Inpatient Database. *Pediatric Anesthesia* 2014;24:1212–1216. <https://doi.org/10.1111/pan.12466>
4. Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, Schuster F. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2014;10:355–362.
5. Chapin JW. Malignant hyperthermia. Medscape [serial online] 2017 Dec [cited 2018 Apr 18]. Available from: URL: <https://emedicine.medscape.com/article/2231150-overview>.

6. MacKay EJ, Wilkerson C, Kraeva N, Rosenberg H, Kennedy T. A rare genetic variant of the ryanodine receptor in a suspected malignant hyperthermia susceptible patient. *Journal of Clinical Anesthesia* 2016;33:144–146.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.02.038>
7. Lerman J. Perioperative management of the paediatric patient with coexisting neuromuscular disease. *British Journal of Anaesthesia* 2011;107(S1):i79–i89.
<https://doi.org/10.1093/bja/aer335>
8. Japanese Society of Anesthesiologists. JSA guideline for the management of malignant hyperthermia crisis 2016. *Journal of Anesthesia* 2017;31(2):307–317.
<https://doi.org/10.1007/s00540-016-2305-z>
9. Schwartz A, Kaplan D, Rosenzweig V, Klein M, Gruenbaum BF, Gruenbaum SE, Boyko M, Zlotnik A, Brotfain E. The incidence of hyperthermia during cochlear implant surgery in children. *The Journal of Laryngology & Otology* 2017;131(10):900–906.
<https://doi.org/10.1017/S0022215117001682>
10. Namani PN, Moss DR. Babies in distress: malignant hyperthermia in infancy explored. *Clinical Pediatrics* 2015;54(6):557.
<https://doi.org/10.1177/0009922814556981>
11. Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. Trends and outcome of malignant hyperthermia on the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology* 2009;110:89–94.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318190bb08>
12. Nelson P, Litman RS. Malignant hyperthermia in children: an analysis of the North American malignant hyperthermia registry. *Anesthesia & Analgesia* 2014;118(2):369–374.
<https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182a8fad0>
13. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesthesia & Analgesia* 2010;110(2):498–507.
<https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c6b9b2>
14. Glahn I KPE, Ellis FR, Halsall PJ, Muller CR, Snoeck MMJ, Urwyler A, Wappler F. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *British Journal of Anaesthesia* 2010;105(4):417–20.
<https://doi.org/10.1093/bja/aeq243>
15. Jurkat-Rott K, McCarthy T, Lehmann-Horn F. Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 2000;23:4–17.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(200001\)23:1<4::AID-MUS3>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(200001)23:1<4::AID-MUS3>3.0.CO;2-D)
16. Schieren M, Defosse J, Böhmer A, Wappler F, Gerbershagen MU. Anaesthetic management of patients with myopathies. *European Journal of Anaesthesiology* 2017;34:1–9.
<https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000672>
17. Gray RM. Anesthesia-induced rhabdomyolysis or malignant hyperthermia: is defining the crisis important? *Pediatric Anesthesia* 2017;27:490–493.
<https://doi.org/10.1111/pan.13130>
18. Brandom BW, Veyckemans F. Neuromuscular diseases in children: a practical approach. *Pediatric Anesthesia* 2013;23:765–769.
<https://doi.org/10.1111/pan.12246>
19. Voermans NC, Snoeck M, Jungbluth H. RYR1-related rhabdomyolysis: A common but probably underdiagnosed manifestation of skeletal muscle ryanodine receptor dysfunction. *Revue neurologique* 2017;172:546–558.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.07.018>
20. Sinha A K, Kumari P, Vaghela MM, Sinha C, Kumar B. Postoperative malignant hyperthermia - a medical emergency: a case report and review of literature. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017;11(4):1–2.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/20531.9493>

FAMILY HISTORY OF MALIGNANT HYPERTHERMIA: CASE REPORT

**D.Damanskytė, K.Česevičiūtė, I.Razlevičė, L.Kalibatiėnė,
T. Bukauskas, A.Macas**

Key words: malignant hyperthermia, complications of anesthesia, hypermetabolic syndrome.

Summary

Malignant hyperthermia (MH) is an inherited disorder of the musculoskeletal system, characterized by the development of hypermetabolic syndrome triggered by volatile anesthetics and/or depolarizing neuromuscular blocking agents. We present a case of malignant hyperthermia that occurred to 3 years old male child with a family history of MH. Whereas, MH is a potentially fatal metabolic disorder, patient survival depends on the early detection of this hypermetabolic crisis and the onset of urgent treatment. Several conditions may present as acute MH perioperatively. Therefore, we describe the clinical manifestation, identification and management of this life-threatening condition.

Correspondence to: andrius.macas@kmuk.lt

Gauta 2018-04-25