

PIKTYBINĖ HIPERTERMIIJA: PATOLOGIJA, KLINIKINĖ IŠRAIŠKA, GYDYMAS

Giedrius Šėmys

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: piktybinė hipertermija, patofiziologija, klinikinė išraiška, gydymas, dantrolenas.

Santrauka

Piktybinė hipertermija (PH) yra retas ir gyvybei pavojingas farmakogenetinis sutrikimas, sukliamas garinių anestetikų ir depoliarizuojančio miorelaksanto sukcinilcholino. PH epizodai gali pasireikšti pacientams, paveldėjusiems I tipo rianodino receptorių (RyR1) mutaciją. Epizodo metu sutrinka intraląstelinė Ca^{2+} homeostazė, vyksta nevaldomi miofibrilių susitraukimai, kyla vidinė kūno temperatūra, vystosi hipermetabolinė būklė, sukelianti hiperkarbija, hipoksemija, acidozę, gyvybei pavojingas aritmijas, rbdomiolizę bei ūminį inkstų pažeidimą. Kliniškai PH, pasireiškia staigiu vidinės kūno temperatūros padidėjimu, tachikardija, $EtCO_2$ padidėjimu, raumenų rigidiškumu. Įtarus PH, reikia nutraukti epizodą sukėlusio garinio anestetiko tiekimą, taikyti išorinį šaldymą ir skirti gydymą dantrolenu, koreguoti elektrolitų balansą bei arterinio kraujo dujų sudėtį. Tyrimo tikslas – įvertinti ir aptarti mokslinėje literatūroje pateikiamą informaciją apie PH, jos patofiziologinį mechanizmą, klinikinę išraišką ir gydymo būdus.

Įvadas

Piktybinė hipertermija (PH) yra retas ir gyvybei pavojingas farmakogenetinis sutrikimas, paveldimas autosominiu dominantiniu būdu. Dažniausiai PH priežastis yra RyR1 mutacija, sukelianti 50-86 proc. visų PH atvejų [1]. PH epizodus bendrosios anestezijos ar ankstyvojo pooperacinio laikotarpio metu gali sukelti gariniai anestetikai arba depoliarizuojantis miorelaksantas sukcinilcholinas. PH yra dažnesnė vaikų ir paauglių, bei jaunų suaugusiųjų populiacijose; dažniau pasireiškia vyrams, ypač turintiems didelę raumenų masę. Tikslios didesnio PH paplitimo priežastys šiose populiacijose kol kas nėra nustatytos [2]. PH epizodo metu sutrinka intraląstelinio Ca^{2+} homeostazė, vystosi nekontroliuojama skersaruožių raumenų hipermetabolinė [1].

Toliau vystosi hiperkarbija, hipoksemija, acidozė, gyvybei pavojingos aritmijos, rbdomiolizė, ūminis inkstų pažeidimas ir, laiku nepradėjus tinkamo gydymo, pacientą gali ištikti mirtis. Vienintelis vaistas, galintis nutraukti PH epizodus, yra dantrolenas.

Tyrimo tikslas – įvertinti ir aptarti mokslinėje literatūroje pateikiamą informaciją apie piktybinę hipertermiją, jos patofiziologinį mechanizmą, klinikinę išraišką ir gydymo būdus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma PubMed, Google Scholar, UpToDate bei Cochrane duomenų bazėse. Visateksčiai straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad tyrimas tinkamas šiai apžvalgai. Naudoti raktažodžiai: malignant hyperthermia, pathophysiology, clinical expression, treatment, dantrolene.

Tyrimo rezultatai

Patogenezė. Įprastinėmis sąlygomis skeletinių raumenų susitraukimą sukelia nerviniai signalai, pasiekdami neurorauemeninę jungtį ir sukeldami neuromediatoriaus acetilcholino atpalaidavimą iš nervo galūnės. Acetilcholinas prisijungia prie nikotinių acetilcholino receptorių esančių raumens ląstelės sarkolemoje ir depoliarizuoja ląstelės membraną. Membranos depoliarizacija sukelia viduląstelinį dihidropiridino receptorių struktūrinius pokyčius, kurie aktyvuoja RyR1 endoplazminio tinklo membranoje. Aktyvuoti RyR1 atpalaiduoja endoplazminio tinklo Ca^{2+} jonus, padedančius miozinui prisijungti prie aktino ir įvyksta raumens susitraukimas [3].

PH epizodo metu susidūrus su trigeriu dėl mutavusių RyR1 aktyvacijos, vyksta nekontroliuojamas Ca^{2+} atsipalaidavimas iš skersaruožių raumenų ląstelių sarkoplazminio tinklo. Dėl to didėja intraląstelinė Ca^{2+} koncentracija ir vyksta nevaldomi kartotiniai miofibrilių susitraukimai, kyla vidinė kūno temperatūra, vystosi raumenų frigidišku-

mas [4]. Sukeliama hipermetabolinė būklė, dėl kurios didėja intraląstelinis deguonies sunaudojimas, greitėja gliukozės metabolizmas bei anglies dioksido gamyba, išsekvojamos adenosino trifosfato (ATP) atsargos [3]. Organizmas pereina į anaerobinio metabolizmo būseną, didėja laktato gamyba, vystosi acidozė, progresuoja rbdmiolizė, mioglobinurija, hiperkalemija [5].

Klinika. PH epizodai gali įvykti bendrinės anestezijos arba ankstyvojo pooperacinio periodo metu [6]. Epizodai gali įvykti bet kuriuo bendrinės anestezijos metu nuo indukcijos pradžios. Pirmieji klinikiniai ženklai dažnai būna tachikardija, anglies dioksido koncentracijos iškvėpimo pabaigoje (EtCO₂) padidėjimas, kurio nepavyksta koreguoti padidinus minutinę ventiliaciją, raumenų rigidiškumas [5]. EtCO₂ padidėjimas yra gana specifiskas ankstyvas PH ženklas, tačiau šiuo metu yra sutinkamas rečiau dėl retesnio succinilcholino naudojimo užtikrinti neuroraumeninę blokadą [7].

Staugus vidinės kūno temperatūros pakilimas yra dažniausiai pastebimas PH epizodo ženklas. PH epizodo metu vidinė kūno temperatūra kyla 1-2 °C kas keletą minučių ir gali pasiekti 44-45 °C. Tai sukelia būdingą klinikinį vaizdą. Dėl labai aukštos vidinės kūno temperatūros vystosi hipermetabolinė būklė, smarkiai išauga deguonies sunaudojimas, anglies dioksido gamyba, sutrinka organų veikla, gali vystytis diseminuota intravaskulinė koaguliacija, gyvybei pavojingos aritmijos [5]. Metabolizmo pagreitinėjimas sukelia respiracinę ir metabolinę acidozę. Laiku nepradėjus taikyti specifinio gydymo, vystosi rbdmiolizė, sukelianti hiperkalemiją, mioglobinuriją ir ūminį inkstų pažeidimą [1]. Kyla didelė mirties rizika. Prieš pradėdant taikyti specifinį gydymą bei šiuolaikinius intraoperacinio gyvybinių funkcijų stebėsenos principus, mirštamumas nuo PH epizodų siekė 64 procentus [3].

Gydymas. Įtarus PH epizodą, reikia kuo skubiau pradėti gydymą. Pirmiausia, jeigu įmanoma, reikia sustabdyti operaciją ir nutraukti garinio anestetiko tiekimą, galėjusį sukelti epizodą. Rekomenduojama padidinti šviežių dujų tėkmę (>10 l/min), kad greičiau iš paciento plaučių būtų pašalinti gariniai anestetikai [8]. Vienintelis vaistas, galintis nutraukti PH epizodą, yra dantrolenas. Šis vaistas buvo pradėtas naudoti 1979 m. Jis veikia inhibuodamas dihidropiridiną, lokalizuotą ant RyR1, sustabdydamas nevaldomą intraląstelinio Ca²⁺ atpalaidavimą. Pradinė intraveninė dantroleno dozė yra 2,5 mg/kg kūno svorio; nesant atsako į vaistą, dozę galima didinti iki 10 mg/kg. Vidinei kūno temperatūrai viršijus 39 °C, rekomenduojama taikyti išorinį paciento šaldymą, kol temperatūra nesumažės žemiau 38°C[9]. Būtina stebėti paciento elektrolitų balansą, arterinio kraujo dujų sudėtį ir, esant pakitimui, koreguoti šiuos rodiklius.

Išvados

1. PH epizodo metu vyksta nekontroliuojamas intraląstelinis Ca²⁺ atpalaidavimas. Vyksta kartotiniai miofibrilių susitraukimai, didėja vidinė kūno temperatūra, vystosi hipermetabolinė būklė.

2. Būdingiausias PH klinikinis požymis yra staigus vidinės kūno temperatūros padidėjimas. Būdingas EtCO₂ padidėjimas, tachikardija, raumenų rigidiškumas.

3. Įtarus PH, reikia nutraukti garinio anestetiko tiekimą. Pacientui turi būti skiriama dantroleno, rekomenduojama taikyti išorinį paciento šaldymą, būtina koreguoti elektrolitų balansą ir arterinio kraujo dujų sudėtį.

Literatūra

1. Yang L, Tautz T, Zhang S, Fomina A, Liu H. The current status of malignant hyperthermia. *J Biomed Res* 2020;34(2):75-85. <https://doi.org/10.7555/JBR.33.20180089>
2. Klingler W, Heiderich S, Girard T, Gravino E, Heffron JJ, Johannsen S, et al. Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:8. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-8>
3. Cieniewicz A, Trzebicki J, Mayzner-Zawadzka E, Kostera-Pruszczyk A, Owczuk R. Malignant hyperthermia - what do we know in 2019? *Anaesthesiol Intensive Ther* 2019;51(3):169-77. <https://doi.org/10.5114/ait.2019.87646>
4. Bandschapp O, Girard T. Malignant hyperthermia. *Swiss Med Wkly* 2012;142(3132). <https://smw.ch/article/doi/smw.2012.13652> <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13652>
5. Kaur H, Katyal N, Yelam A, Kumar K, Srivastava H, Govindarajan R. Malignant hyperthermia. *Mo Med* 2019;116(2):154-9.
6. Litman RS, Flood CD, Kaplan RF, Kim YL, Tobin JR. Postoperative malignant hyperthermia: an analysis of cases from the North American malignant hyperthermia registry. *Anesthesiology* 2008;109(5):825-9. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31818958e5>
7. Karan SM, Cowl F, Muldoon SM. Malignant hyperthermia masked by capnographic monitoring. *Anesth Analg* 1994;78(3):590-2. <https://doi.org/10.1213/00000539-199403000-00029>
8. Litman RS. Malignant hyperthermia: diagnosis and management of acute crisis. UpToDate 2019. https://www.uptodate.com/contents/malignant-hyperthermia-diagnosis-and-management-of-acute-crisis?search=malignant%20hyperthermia&source=search_result&selectedTitle=1~132&usage_type=default&display_rank=1
9. Riaz S, Kraeva N, Hopkins PM. Updated guide for the management of malignant hyperthermia. *Can J Anesth Can Anesth* 2018;65(6):709-21. <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1108-0>

**MALIGNANT HYPERTHERMIA:
PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL EXPRESSION,
TREATMENT**

G. Šemys

Keywords: malignant hyperthermia, pathophysiology, clinical expression, treatment, dantrolene.

Summary

Malignant hyperthermia (MH) is a rare and life-threatening pharmacogenetic disorder caused by exposure to volatile anaesthetics and the depolarising muscle relaxant succinylcholine. An inherited mutation of type I ryanodine receptor (RyR1) is the most frequent cause of MH episodes. During a MH episode intracellular Ca^{2+} homeostasis becomes impaired resulting in uncontrolled myofibril contractions, a rise in core body temperature and the development of a hypermetabolic state, hypercarbia, hypoxemia, acidosis, life-threatening arrhythmias, rhabdomyolysis and acute kidney injury. Clinically MH usually presents with a sudden rise in core body temperature, tachycardia, increased EtCO_2 and muscle rigidity. Treatment of a MH episode involves discontinuing volatile anaesthetics, administering dantrolene, applying external cooling and correcting any electrolyte imbalances and arterial blood gas

disturbances. The aim of this study is to evaluate and analyse the data presented in the scientific literature on malignant hyperthermia, its underlying pathophysiological mechanism, clinical expression and methods of treatment.

Conclusions: 1. Uncontrolled release of intracellular Ca^{2+} occurs during a MH episode, leading to repeated myofibril contractions, a rise in core body temperature and a hypermetabolic state. 2. A sudden rise in core body temperature is the most common clinical sign in MH episodes. Increase in EtCO_2 , tachycardia and muscle rigidity is also common. 3. Volatile anaesthetics should be discontinued immediately when MH is suspected. Dantrolene should be administered and external cooling applied. Electrolyte imbalances and arterial blood gas disturbances should also be corrected.

Correspondence to: giedrius.semys@gmail.com

Gauta 2021-04-23
