

Recomandari SRATI de abordare a hipertermiei maligne

Constantin Bodolea¹, Natalia Hagau¹, Leonard Azamfirei²,
Ioana Grigoras³, Dorel Sandesc⁴

507

Definiție

Hipertermia malignă (HM) este o afecțiune a fibrei musculare scheletice cu determinism farmacogenetic, apărută la indivizi susceptibili, expuși la anumiți agenți anestezici considerați "triggeri" și care induce o eliberare masivă intramioplasmatică de ioni de calciu de la nivelul reticulului sarcoplasmatic.

Incidența HM

Incidența este scăzută, chiar în prezența succinilcolinei, fiind 1:15.000 de copii și adolescenți sau 1:40.000-150.000 la adulți, și chiar mai scăzută, de 1:250.000, când este utilizat numai volatilul ca și agent anestezic. Incidența hipertermiei maligne în România nu este cunoscută.

Factorii de risc ai HM

Susceptibilitatea unei persoane de a dezvolta HM trebuie menținută chiar în condițiile unei anestezii anterioare fără complicații. Susceptibilitatea trebuie bănuită dacă o rudă de gradul întâi a dezvoltat un episod hipertermic legat de o anestezie generală în antecedente.

Diagnosticul științific definitiv de susceptibilitate la a dezvolta HM este obținut prin testul genetic de evidențiere a mutațiilor genetice (peste 170 de variante dintre care 29 mutații „cauzative”) ale receptorului de tip 1 de

¹UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

²UMF Targu Mures

³UMF Iasi

⁴UMF Timisoara

ryanodină (RYR1) sau prin test pozitiv de contractură musculară la cofeina – halotan (realizabil în USA) sau test de contractură *in vitro* (realizabil în Europa). Deoarece efectuarea oricăror dintre aceste teste este foarte costisitoare, realizabilă doar în puține centre performante, iar recent au fost identificate noi mutații genetice care nu beneficiază de teste curente, este recomandabil ca susceptibilitatea la HM să fie investigată la pacienții cu risc înalt și la cei cu diferite suferințe musculare care au dezvoltat intraanestezic cel puțin una dintre manifestările înalt sugestive de HM (febră, tahicardie, episoade de hipercapnie și/sau hiperpotasemie).

Tabelul 1. Factori triggeri ai HM

Medicamente trigger pentru hipertermia malignă	Medicamente sigure, neimplicate în producerea hipertermiei maligne
<i>Volatile inhalatorii</i> Halotan, Izofluran Enfluran Sevofluran Desfluran	Protoxid de azot Narcotice Benzodiazepine Barbiturice Propofol Ketamina Miorelaxante nedepolarizante Anticolinesterazice și anticolinergice Anestezice locale Antiinflamatoare non-steroidiene Calciu și magneziu
<i>Miorelaxante depolarizante</i> Succinilcolina	
<i>Blocanții canalelor de calciu??</i>	

Cîteva categorii de afecțiuni sau manifestări asociază cu un risc variabil de HM:

- a. Central Core Disease: miopatie autozomal dominantă manifestă din copilărie caracterizată prin hipotonie și oboseală musculară proximală. (Suferința se asociază cu risc crescut de HM).
- b. Miotonii distrofice (Asociază risc scăzut de HM)
 - a. Tip 1 (boala Steinert)
 - b. Tip 2 (miopatie miotonică proximală, distrofie miotonică proximală)
- c. Miotonii nondistrofice. (Asociază risc scăzut de HM)
 - a. disfuncții ale canalului de Clor: miotonia congenită, boala Thomsen, boala Becker.
 - b. disfuncții ale canalului de Natriu: Paralizia periodică hiperkaliemică,

Paramiotonia congenitală, mio-tonia agravată de potasiu (care include 3 entități: mio-tonia fluctuans, mio-tonia permanens și mio-tonia acetazolamidă sensibilă)

- c. disfuncții ale canalului de Calciu: Paralizia peiodică hipokaliemică
- d. Sindromul King Denborough (Risc crescut de HM)
- e. Osteogeneza imperfecta (Risc crescut de HM)
- f. Rigiditatea maseteriană indusă de succinilcolina (RMIS): apare în 1% la copii anesteziați cu halotan (și probabil orice alt volatil) și succinilcolină. Incidenta HM este de 15 %, iar biopsia musculară arată o susceptibilitate pentru HM de 50% după RMIS. În prezența RMIS se recomandă următoarea conduită:
 - a. Pentru operațiile electiv se întrerupe anestezia și pacientul este investigat în direcția unei susceptibilități la HM
 - b. Pentru operațiile de urgență se continuă anestezia cu agenți anestezici considerați „non-trigger” pentru HM, la sfârșitul intervenției pacientul este monitorizat în terapie intensivă deoarece rabdomioliza apare frecvent la pacienții care dezvoltă RMIS. Pacientul este investigat în cel mai scurt timp în direcția unei susceptibilități la HM.

Distrofia musculară Duchenne și Becker, afecțiuni cauzate de mutații recesive legate de cromozomul X, caracterizate prin pierderea totală sau parțială a integrității sarcolemice, au fost socotite ca fiind factori de risc semnificativi pentru apariția HM.

Recent se consideră că pacienții purtători ai acestor defecte nu prezintă o susceptibilitate mai mare decât populația generală de a dezvolta HM, deși expunerea lor la anesteziile volatile poate induce complicații cardiace și mai degrabă manifestări asemănătoare HM (caracterizate în special prin rabdomioliză intra sau postoperatorie).

În schimb, administrarea de succinilcolină acestor pacienți, se soldează frecvent cu oprire cardiacă indusă de hiperpotasemie.

Anumite operații sunt asociate de asemenea cu un risc crescut de HM: ortopedie (corecția unor disjunctii, dislocări articulare), chirurgie oftalmologică (strabism, ptoză palpebrală), ORL (palatoschizis, tonsilectomie, adeniolectomie), chirurgie dentară.

Orice istoric familial de eveniment anestezic, febră inexplicabilă, contrac-tură patologică, trebuie să trezească suspiciunea unei crize de HM și obligă la investigații suplimentare în această direcție.

Fiziopatologia crizei de HM

Din punct de vedere patogenetic, în HM defectul primar este localizat la nivelul sarcolemei fibrei musculare striate, mai precis la nivelul receptorului de ryanodină (RYR1), defect transmis genetic autosomal dominant în legătură cu locusul 13.1 de pe cromozomul 19q. Cu toate acestea, studii recente demonstrează că o mare parte dintre pacienții cu HM au un receptor RYR1 integru funcțional, iar anormalitățile electrofiziologice ale calciului intramitocitar pot fi datorate altor cauze, precum anomalii ale metabolismului acizilor grași și fosfatidil-inozitolului din structura sarcolemică, sau disfuncției altor canale ionice precum cel de sodiu.

Expunerea mușchiului scheletic la agenții trigger (Tabelul 1) induce o eliberare masivă de ioni de calciu din reticulul sarcoplasmic, cu creșterea concentrației intracitoplasmice, prelungirea procesului de excitație-contrație, care pe plan clinic se caracterizează prin contractură musculară prelungită, consum metabolic exacerbat, ischemie musculară, metabolism anaerob prin decuplarea fosforilării oxidative, hiperproducție de bioxid de carbon. Contractura musculară prelungită și masivă este răspunzătoare de producerea de căldură și hipertermie până la peste 42°C. Distrucția masivă a miocitelor ca urmare a ischemiei prelungite induce un sindrom de rabdomicoliză severă cu eliberarea în circulație a ionilor de potasiu, calciu, a componentelor enzimactice celulare precum creatinin kinaza și mioglobina.

Manifestările clinice ale HM

În funcție de momentul apariției manifestărilor clinice sunt descrise 3 forme de manifestare ale HM: fulminantă (supraacută), intermediară și tardivă.

Tabelul 2. Forme de manifestare

Foma clinică	Semne clinice	Modificări ale variabilelor monitorizate	Modificări bioumorale
Fulminantă	Spasm masetarian după succinilcolină Ineficiența calcei sodate Încălzirea rapidă a calcei sodate Tahicardie, Aritmii Hipertermie	Creșterea end tidal CO ₂ Tahicardie Aritmii (extrasistole ventriculare) Unde T înalte pe ECG Creșterea temperaturii centrale Desaturarea hemoglobinei în O ₂	Creșterea PaCO ₂ Acidoză metabolică și respiratorie Hiperpotasiemie

Intermediară	Febră Cianoză Sînge închis la culoare în plaga operatorie Tahicardie, Aritmii	Tahicardie Aritmii (extrasistole ventriculare) Unde T înalte pe ECG Creșterea temperaturii centrale	Hipoxemie Hiperpotasiemie
Tardivă	Contractură musculară Sîngerare prelungită Urină închisă la culoare Oligurie, Anurie, Aritmii	Aritmii (extrasistole ventriculare) Unde T înalte pe ECG	Creșterea creatin kinazei, lactat dehidrogenazei și aldolazei Mioglobinurie Hiperpotasiemie

Tabloul clinic al HM include manifestări de hipermetabolism, hiperactivitate simpatoadrenergică, rabdomioliză și hipertermie.

Tabelul 3. Tabloul clinic al HM

Hipermetabolism
Creșterea producției de CO ₂
Creșterea consumului de O ₂
Scăderea SvO ₂
Acidoza metabolică și respiratorie
Cianoză
Marmorare tegumentară
Creșterea activității simpatice
Tahicardie
Hipertensiune
Aritmii
Manifestări de afectare musculară
Spasm maseterian
Rigiditate generalizată
Creșterea creatin kinazei
Hiperpotasiemie

Hipersodemie
Hiperfosfatemie
Mioglobinemie
Mioglobinurie
Hipertermie
Febră (creștere de 2-5°C/oră)
Transpirații

Diagnosticul pozitiv al HM

Se realizează pe seama tabloului clinic de HM. Dacă pacientul supraviețuiește unui episod inechivoc de HM este considerat înalt susceptibil pentru viitoare episoade de HM. Dacă diagnosticul de HM este îndoielnic dar există suspiciuni, pacientul este supus biopsiei musculare urmate de testul de contractură la cafeină halotan sau testului de contractură *in vitro*.

Atît protocolul European cît și cel Nord American definesc testul pozitiv de contractură la cafeină prin apariția contracturii musculare de peste 0,2g în prezența unei concentrații de cafeină de ≤ 2 mmol/L. Protocolul European definește testul pozitiv de contractură la halotan prin dezvoltarea unei tensiuni mai mari de 0,2g în prezența unei concentrații de halotan de 0,5%, 1% și 2%. Protocolul Nord American consideră testul la halotan pozitiv dacă tensiunea musculară atinge 0,2-0,7g în prezența unei concentrații de halotan de 3%.

În accepțiunea protocolului European atît testul pentru cafeină cît și cel pentru halotan trebuie să fie pozitive pentru a defini starea de susceptibilitate a pacientului pentru apariția HM. Pozitivarea numai a unuia dintre teste încadrează pacientul ca fiind cu risc „echivoc” de a dezvolta HM.

Conform protocolului Nord American, pozitivarea oricăruia dintre teste încadrează pacientul în categoria de susceptibil pentru a dezvolta HM.

Testul de cafeină halotan poate avea o rată de rezultate fals pozitive la 10-20% dintre pacienții investigați, dar rata rezultatelor fals negative este aproape nulă.

Diagnosticul diferențial al crizei de HM

Elementele clinice comune HM și altor suferințe care trebuie diferențiate sunt hipertermia, contractura musculară, manifestări de hipermetabolism și manifestări hemodinamice.

Tabelul 4. Diagnostic diferențial HM

Manifestarea clinică	Caracteristicile clinice
1.Sindromul neuroleptic malign	Indus de agenți antidopaminergici sau retragerea agoniștilor dopaminergici. Debut insidios, manifestări disautonomice, de la forme ușoare la forme severe. Tratament prin reintroducerea terapiei de bază, miorelaxante, dantrolene, tratament suportiv.
2.Criza tireotoxică	Manifestări hemodinamice severe, hipertermie, hipopotasemie, apariție postoperatorie
3.Criza de feocromocitom	Manifestări hemodinamice severe, rareori creșterea temperaturii.
4.Sepsis	Semne de SIRS la care se adaugă un focar infecțios decelabil sau nedecelabil.
5.Hipertermia indusă de medicamente Sidromul serotoninergic	Sindromul serotoninergic (hipertermie, confuzie, frison, transpirații, mioclonii, manifestări induse de combinația între medicație inhibitoare de monoaminoxidază și petidină sau inhibitori selectivi de recaptare ai serotoninei). Administrarea de medicamente ilicite (ectasy, cocaină, amfetamine, feniliclidine, LSD
6.Hipertermia indusă de supraincăzirea din săli de operație	Malfuncționarea ventilatoarelor, umidificatoarelor, blanketelor și lămpilor de încălzire.
7.Hipertermie de cauze neurologice centrale	Leziuni neurologice de trunchi cerebral sau hipotalamus

Tratamentul crizei de HM

Următoarele măsuri trebuie luate de maximă urgență:

Tabelul 5. Tratamentul crizei de HM

Măsura efectuată	Comentariu
1.Înteruperea administrării de volatili și succinilcolină. <i>Se solicită ajutor!!!</i>	Circuitele anestezice și calcea sodată trebuie înlocuite pentru a elimina orice sursă suplimentară de gaz anestezic volatil și a crește capacitatea adsorbantă de CO ₂ . Intervenția chirurgicală trebuie amânată sau terminată cât mai repede cu putință.
2.Hiperventilație cu oxigen 100%	Creșterea volum minutului de 2-3 ori permite exhaustarea CO ₂ sub controlul capnometric sau al gazometriei sanghine.

3.Administrare de bicarbonat de sodiu	Bicarbonat de sodiu 1-2 mEq/kg în scopul combaterii acidozei metabolice severe.
4.Administrare de dantrolene	Dantrolenul (derivat de hidantoină care favorizează legarea ionului de calciu de receptorul de ryanodină) se administrează intravenos în doze inițiale de 2,5 mg/kg repetate la intervale de 5-10 min., până la reversarea dezordinilor metabolice, dar nu peste o doză totală mai mare de 10 mg/kg. Dantrolenul poate fi repetat în doză de 1-2 mg/kg/zi în doze divizate la 4 ore în următoarele 1-3 zile, și apoi continuat per os dacă este în continuare necesar Dantrolenul este condiționat în flacoane de 20 mg și trebuie dizolvat în apă distilată (20 mg dantrolene la 60 mL apă distilată).
5.Instituirea de măsuri de răcire	Măsurile se inițiază la o temperatură internă peste 39 C și sunt oprite la scăderea temperaturii centrale sub 38,5 C. Măsurile externe (aplicații pe tegumente) sau interne, (irigarea stomacului și a vezicii urinare cu lichide reci sau intravenos 15 mL/kg soluție salină administrată în 10-15 min) sunt de obicei eficiente dar uneori sunt necesare măsuri mai complexe precum răcirea prin dializă sau by-pass cardiopulmonar.
6.Tratamentul hiperpotasemiei severe	Administrarea de glucoză și insulină (10 unități Insulină cristalină în 250 mL glucoză 10%), calciu gluconic (administrat numai ca ultimă soluție în hiperkalemia amenintătoare de viață!!), beta-agonist adrenergic.
7.Tratamentul hipotensiunii sau tulburărilor de ritm	Administrarea de inotropice sau antiaritmice
8.Monitorizare invazivă arterială și venoasă centrală	Permite recoltarea frecventă (se recomandă la fiecare 15 minute) a probelor biologice și optimizarea statusului fluidic, administrarea de catecolamine, etc.
9.Monitorizarea debitului urinar și a probelor biologice (analiza gazelor de sânge, electroliți, enzime de citoliză și rabdomioliză, probe de coagulare)	Se urmărește realizarea unei diureze de 2 mL/kg /oră prin administrarea de furosemid 0,5-1 mg/kg sau/ și manitol 0,3 g/kg (de notat faptul că dantrolenul mai conține 0,15g manitol per mg substanță activă).
10.Contactează și consultă centrele specializate în diagnosticul și tratamentul HM	Specialiști contactabili permanent, consult on line. Telefon 1-800-644-9737, Contact online www.mhaus.org pentru USA sau www.emhg.org pentru Europa.

În perioada postmergătoare crizei de HM pacienții vor fi transpuși în terapie intensivă pentru minimum 72 ore pentru monitorizare intensivă a funcțiilor vitale, tratamentul de prevenție al recăderilor episoadelor de HM, corectarea tuturor dezechilibrelor hidrice, ionice, coagulării, disfuncțiilor de organ (renale!!).

Recomandări privind tehnica anestezică la pacienții susceptibili la HM

Există 3 circumstanțe anestezice care pot ridica dificultăți legate de riscul unui episod de HM.

- a. Pacient cu un episod anterior de HM căruia i-a supraviețuit și care urmează să fie operat.
- b. Pacient susceptibil de a dezvolta HM și care necesită anestezie pentru biopsie musculară în vederea efectuării testelor de contractură musculară
- c. Gravidă care necesită secțiune cezariană, purtătoare al unui copil cu tată susceptibil pentru HM.

În oricare dintre cele 3 situații, aplicarea unei tehnici de anestezie de conducere este sigură. În situația necesității anesteziei generale, se va evita utilizarea oricăruia dintre agenții volatili (cu excepția protoxidului de azot) și a succinilcolinei. Utilizarea unei tehnici de anestezie totală intravenoasă este sigură.

Recomandările privitoare la managementul gravidei purtătoare de copil al cărui tată este MS susceptibil, se referă la perioade distincte ale sarcinii, după cum urmează:

- a. Înainte de perioada travaliului susceptibilitatea HM a fătului poate fi investigată prin teste genetice facilitate de amniocenteză. Hotărârea acestei investigații va fi luată prin consult interdisciplinar incluzând medicul ginecolog, anestezist și un expert în probleme de HM sau membru al Societăților de HM din USA sau Europa.
- b. Managementul anestezic din perioada travaliului impune respectarea aceluiași principii: evitarea medicației trigger pentru HM, administrarea oricărei anestezii locoregionale, de conducere sau blocuri centrale, utilizarea anesteziei generale cu o tehnică intravenoasă totală (TIVA). Monitorizarea gravidei și a fătului este cea standard, cu recomandarea monitorizării temperaturii centrale la gravidă. Nu se administrează dantrolen profilactic. Dacă se impune inducție în secvență rapidă, se prefera rocuronium, iar cind acesta este contraindicat, se poate administra chiar și succinilcolină, care nu traversează bariera placentară decât în cantități ne semnificative. După clamparea cordonului ombilical se poa-

te administra mamei orice agent volatil. Dacă este necesară relaxarea uterului înainte de delivrență, se poate administra în siguranță nitroglicerină 250 µg IV, sau terbutaline 2,5 mg SC.

c. După delivrență se recoltează o probă din sângele ombilical al fătului în scopul analizei genetice a susceptibilității la HM.

BIBLIOGRAFIE

1. Gurnaney H, Brown A, Litman RS. Malignant hyperthermia and Muscular Dystrophies. *Anaesth Analg* 2009;109:1043-48.
2. Benca J, Hogan K. Malignant Hyperthermia, Coexisting Disorders, and Enzymopathies :Risks and Management Options. *Anaesth Analg* 2009;109:1049-53.
3. Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H. Malignant hyperthermia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2003;17: 519-533.
4. Brandom BW. In *Malignant Hyperthermia. Smiths Anesthesia for Infants and Children.* Motoyama EK, Davies PJ, 7th Ed., Mosby Elsevier 2006, p.1015-1031.
5. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.2007;2:21-35.
6. *Pediatric Anaesthesia In Clinical Anesthesiology.*(red) Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, 4th ed.2, Lange Medical Books/Mc Graw-Hill 2006;922-950.
7. Strazis KP, Fox AW. Malignant hyperthermia: a review of published cases. *Anesthesia and Analgesia* 1993;77: 297-304.
8. Abecassis P, Aidan K, Baujard C, et al. Hypertermie maligne. In *Protocoles 2004 Anesthésie, Réanimation, Urgences.* Benhamou D (red). 10th Edition, Mapar Paris, 2004, p.234-235.
9. Guidelines for the Management of a Malignant Hyperthermia Crisis. AAGBI 1998.
10. Hopkins PM. Malignant Hyperthermia: advances in clinical diagnosis and management. *British J Anaesth* 2000;85(1):118-128.
11. Hussein A. Thermal disorders. In *OH's Intensive Care Manual.* Bersten AD, Soni N, E Oh T, 5th Edition, Butherworth Heinemann 2003, p.767-769.
12. Mills SL, Maguire SL, Barker JM. Malignant Hyperthermia. In *The Clinical Anaesthesia.* Viva Book. First Edition, GMM London 2002, p.89-91.
13. Trevor AJ, White PF. General Anesthetics. In *Basic & Clinical Pharmacology.* Katzung BG (red).9th Edition, Mc Graw-Hill, 2004, p.410-411.
14. Nanson JK, Seikh A. Anaesthesia for emergency cesarean section in a parturient with bleeding placenta praevia and a potentially malignant hyperthermia-susceptible fetus. *Int J Obst Anesth* 2000; 9:276-78.
15. Stowell K, Pollock N, Langton E. Perinatal diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:454-55.
16. www.mhaus.org
17. www.emhg.org