

МАЛИГНА ХИПЕРТЕРМИЈА КОД ДЕЦЕ

Зоран ИГРУТИНОВИЋ, Биљана ВУЛЕТИЋ, Ана ВУЈИЋ,
Славица МАРКОВИЋ, Гордана КОСТИЋ

Педијатријска клиника, Клинички центар „Крагујевац”, Крагујевац

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Малигна хипертермија је ретко обољење које се наслеђује углавном аутозомно доминантно, а испољава се ригидношћу мишића, метаболичком или респираторном ацидозом, високим нивоом креатин-киназе у серуму и миоглобинуријом, која може да доведе до тубуларне некрозе и акутне инсуфицијенције бубрега.

Приказ болесника Десетогодишњи дечак је примљен на болничко лечење због повишене телесне температуре, малаксалости и кашља. Другог дана по пријему био је високо фебрилан (39,8°C), диспноичан, тахипноичан, сомнолентан, малаксао, повремено је бунцао и жалио се на болове у мишићима, који су били ригидни и болно осетљиви на палпацију. Током ноћи мокраћа је била тамноцрвена, али је диуреза била нормална. Лабораторијске анализе обављене наредног дана показале су повишене вредности аспартат-аминотрансферазе (AST 4263 IU/l), аланин-аминотрансферазе (ALT 1311 IU/l) и лактат-дехидрогеназе (LDH 11787 IU/l), док су вредности креатин-киназе у серуму биле толико високе, да се нису могле измерити. Анализа урина је показала негативан резултат на жучне боје и хемоглобин, а позитиван на миоглобин. Наредних дана болесник је био афебрилан, болови у мишићима су се постепено смиривали, а урин се избистрио. Тек трећег дана је измерен ниво креатин-киназе у серуму, који је био 178700 IU/l. Наредне две недеље клинички налаз се постепено нормализовао, док су се лабораторијске вредности ензима у серуму побољшале на нормалне тек за двадесет дана.

Закључак Малигна хипертермија се може развити и код деце која немају неуролошко обољење, као и без примене анестетика.

Кључне речи: малигна хипертермија; деца; дантролен

УВОД

Малигна хипертермија је генетски условљена болест с потенцијално фаталном хиперметаболичком реакцијом мишића скелета [1-3]. Покретачи за хиперметаболичку реакцију су неки анестетици, мишићни релаксанти, екстремни стрес, физички напор, висока телесна температура, повреда мишића и друго [4-6]. Малигна хипертермија се испољава екстензивним оштећењима мишића (рабдомиолизом), мишићним ригидитетом, енормним повећањем нивоа креатин-киназе (СК) у серуму и миоглобина [7], болом и слабошћу у мишићима, смањењем покрета у захваћеним екстремитетима, тахикардијом и тахипнеом [8]. Учесталост овог обољења је од 1:14000 код деце до 1:50000 код одраслих особа [1].

Приказан је дечак оболео од малигне хипертермије која се испољила при инфекцији дисајних органа.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Десетогодишњи дечак примљен је на болничко лечење у Педијатријској клиници Клиничког центра у Крагујевцу због повишене телесне температуре, чујног убрзаног дисања, малаксалости и кашља. Разболео се три дана пре пријема у болницу са телесном температуром до 40°C. Дан пре пријема примећено је „свирање” у грудима. Дечак је био малаксао, убрзано је дисао и искашљавао обилан, жут секрет. На дан пријема био је фебрилан и имао ригидне мишиће екстремитета, болно осетљиве на палпацију.

Дечак је био прво дете из трудноће нормалног тока. Порођај је такође протекао нормално и дечак је рођен тежак 4.950 грама. Уредно је вакцинисан. Од четврте године болује од астме, од чега је и болнички лечен. Налази алергијских проба на кожи били су позитивни на гриње и кућну прашину. Користио је у неколико наврата профилаксу за астму. Шест месеци пре пријема користио је флутиказон у аеросолу. Друге лекове није примао. Није подвргаван хируршким интервенцијама, нити је примио анестетик. У подацима породичне анамнезе наведено је да су оба родитеља здрава и да нису била излагана примени анестетика.

На пријему дечак је био свестан, афебрилан, адинамичан, диспноичан, тахипноичан, орошен хладним знојем; утврђен је болан ригидитет мишића руку и ногу. Слузница носа била је хиперемична, прекривена густим, жутиим секретом; ждрело је такође било хиперемично, а низ задњи зид се сливала густа секреција. Лимфне жлезде су биле ситне и на типичним местима. Штитаста жлезда је била нормално постављена и уобичајене величине. Грудни кош је био респираторно симетрично покретан. Аускултаторни налаз на плућима гласио је: обострано базално, више десно бронхалан дисајни звук са чујним касноинспираторним пукотима и ређим нискотонским „звиждањем” при издисају; број респирација је био 44 у минути, артеријски крвни притисак 110/80 mm Hg, засићеност кисеоником 89%. Аускултаторни налаз на срцу био је нормалан. Јетра и слезина су се налазиле у физиолошким границама. Остали налази били су такође нормални.

Лабораторијске анализе: седиментација 15/30, еритроцити $4,8 \times 10^{12}/l$, хемоглобин 120 g/l, леукоци-

ти $4,9 \times 10^9/l$ (сегментирани неутрофили 0,76; штапићасти гранулоцити 0,04; лимфоцити 0,20), тромбоцити $247 \times 10^9/l$. Фибриноген је био 3,3 g/l, протромбинско време (PT) је трајало 15,8 s, протромбински однос (INR) је био 1,31, а активирано парцијално тромбoplastинско време (aPTT) је било 34,8 s. Гасне анализе (венска крв): pH 7,29, pCO₂ 10,48 kPa, pO₂ 4,25 kPa, HCO₃ 15,5 mmol/l. Јонограм је био у границама нормале, изузев повишених вредности калијума, које су биле 5,9-4,1 mmol/l. Налази гликемије, урее, креатинина, алкалне фосфатазе, гама GT и мокраћне киселине били су у границама нормале. Ниво аланин-аминотрансферазе (ALT) је био 1070-32 IU/l (референтна вредност 0-40 IU/l), аспартат-аминотрансферазе (AST) 4560-34 IU/l (референтна вредност 0-48 IU/l), хидроксибутират-дехидрогеназе (HBDH) 4536-312 IU/l (референтна вредност 72-182 IU/l), лактат-дехидрогеназе (LDH) 11787-767 IU/l (референтна вредност 230-460 IU/l), док је концентрација СК најпре била немерљива, а затим 178700-140 IU/l (референтна вредност 46-134 IU/l). Ниво IgG, IgA, IgM и C3 био је у границама нормале. Концентрација хлора у зноју у два наврата била је такође у оквиру референтних вредности. Налаз урина је гласио: протеини позитивни, налаз седимента нормалан, жучне боје негативне, миоглобин позитиван; налаз контролног прегледа урина такође је био нормалан. Електрокардиограм, ултразвучни преглед срца и абдомена били су нормални. Брис ждрела, брис носа, аспират, спутум, хемокултура – негативни. RT23 негативан. Серолошки прегледи на инфекције вирусима – инфлуенца А и Б, параинфлуенца, аденовирус, респираторни синцицијални, херпес симплекс, цитомегаловирус, коксаки, Епстин-Баров (*Epstein-Barr*) вирус и микоплазма пнеумоније – негативни. На рендгенграму плућа уочене су тракасте мрљасте сенке парихиларно обострано (више десно) с реактивним хилусима; уочена је слободна течност у десном костофреничном синусу до деветог ребра.

По пријему дечак је био високо фебрилан (до 39,6°C), адинамичан, малаксао, с ригидитетом мишића руку и ногу, који су били изразито болно осетљиви, тахипноичан, диспноичан. Интравенски је рехидриран; примао је кисеоничку терапију, антимикробну терапију (цефтриаксон и еритромицин), флутиказон у аеросолу и антипиретску терапију (парацетамол). Током ноћи мокраћа је била тамноцрвено пребојена. Прегледом је у урину откривен миоглобин. По пристизању резултата за ALT и AST, испитани су други ензими и појачана је интравенска рехидратација; налази урее и креатинина били су у границама нормале; примењене су фикције и континуирана терапија кисеоником. Како није било могуће урадити тзв. контрактура-тест, емпиријски, на основу клиничке слике и лабораторијских налаза, у лечење је уведен дантролен у дози од 2,5 mg/kg, најпре на сваких пет минута, а потом ређе.

Трећег дана телесна температура болесника се нормализовала, али је он и даље био тахипноичан и осе-

ћао је слабе болове у мишићима; хипоксија се одржавала, а утврђена је и блажа метаболичка ацидоза. Четвртог дана налаз урина се нормализовао. Концентрације ензима на контролном прегледу постепено су се смањивале, а потпуно нормализовале три недеље касније. Тада су испитани нивои ензима код родитеља: налаз мајке је био нормалан, док су код оца откривени повишен ниво СК и благо повишене вредности трансaminaза (AST 52 IU/l, ALT 73 IU/l, CK 553 IU/l, LDH 495 IU/l, HBDH 188 IU/l).

ДИСКУСИЈА

Малигна хипертермија је хиперметаболички поремећај скелетних мишића који је праћен различитим симптомима [1-3], а јавља се с учесталошћу 1:14000-15000 код деце, односно 1:50000-200000 код одраслих [1]. То је аутозомно доминантна наследна болест различитог степена пенетрације [1, 9, 10]. Ген је на хромозому 19q13.1, који доводи до поремећаја рецептора ријанодина и калцијумских канала [10-12]. Мутација овог гена изазива малигну хипертермију, као и неке конгениталне миопатије [13].

Болест се најчешће јавља код увода у општу анестезију, која је покретач патолошког процеса (тзв. тригер-агенси) [4, 5]. Анестетици који могу покренути малигну хипертермију су: етер, циклопропан, халотан, метоксифлуран, енфлуран, изофлуран, десфлуран и мишићни релаксант сукцинилхолин [1]. Око 50% болесника код којих се развила малигна хипертермија је у претходним анестезијама било изложено покретачким агенсима без последица [4]. Болест се може јавити и у периоду после операције, па чак и без излагања познатим покретачким агенсима, али врло ретко. Такође, може бити покренута применом деполаризујућих мишићних релаксанаата, физичким напором, повредом мишића, топлотним ударом, физичким активностима као што су дужи марш, трчање на 200 метара и сл., стањима сличним инфлуенци, повишеном телесном температуром различитог порекла, гушењем које је изазвано димом од сагоревања и др. [2, 3, 6, 14]. Малигна хипертермија је често удружена с нервно-мишићним болестима, као што су: неуролептички малигни синдром, тзв. *central core disease*, конгенитална миотонија, Дишенова (*Duchenne*) и конгенитална дистрофија мишића, Кинг-Денборова (*King-Denborough*) синдром, *osteogenesis imperfecta*, мијеломенингоцела и хиперкалијемичка периодична парализа [13, 15, 16]. Повећање нивоа ензима у малигној хипертермији је индивидуално и последица је оштећења мишића [17].

Излагање покретачким агенсима изазива неконтролисано повећање нивоа унутарћелијског калцијума у скелетним мишићима, што изазива продужену контракцију мишића, повећање аеробног и анаеробног метаболизма с повећаном потрошњом кисеоника и производње угљен-диоксида. Развијају се лактич-

ка ацидоза и хипертермија, долази до разарања мишићних ћелија с изласком калијума и ћелијских ензима [15, 18]. Типичну клиничку слику чине: повишена телесна температура, знојење, тахикардија, тахипнеа, цијаноза, генерализовани ригидитет мишића и аритмија срца [2, 3, 6]. Спазам масетера често настаје код деце код које се малигна хипертермија развила после примене сукцинилхолина, а редак је код одраслих болесника [1]. Код приказаног болесника није дијагностикован спазам масетера. Метаболичка ацидоза, хиперкалијемичка, хиперфосфатемичка и хипокалцемија су последица разарања мишићних ћелија и хиперметаболизма [2]. Код нашег болесника забележене су метаболичка ацидоза и хиперкалијемичка, док поремећаја других електролита није било. Продужена контракција мишића и хиперметаболизам доводе до рабдомиолизе [7]. Она се испољава повећањем нивоа СК у серуму (>20000 IU/l) и миоглобинемије с миоглобинуријом, што може изазвати инсуфицијенцију бубрега [19] или дисеминовану интраваскуларну коагулацију [2]. Малигна хипертермија се може испољити и хронично повишеним вредностима СК, повременим болом у мишићима, неуролептичким малигним синдромом или синдромом изненадне смрти одојчета [2].

Биопсија мишићног ткива је једини признати лабораторијски тест у постављању дијагнозе малигне хипертермије [20]. Ниво контрактибилности добијеног узорка се испитује у течности која садржи кофеин и халотан. Овај дијагностички тест је познат у Северној Америци као кофеин-халотан контрактура-тест, а у Европи као контрактура-тест *in vitro* [3, 6, 21]. Одређивање нивоа СК у серуму је скрининг-тест за болеснике с малигном хипертермијом, али често може бити лажно позитиван, односно лажно негативан [17]. Према нашим сазнањима, у нашој земљи није могуће урадити контрактура-тест, те је на основу клиничког налаза и резултата лабораторијских анализа одлучено да се код болесног дечака примени дантролен, који је за 72 сата довео до клиничког, а потом и лабораторијског побољшања. Код око 70% болесника с малигном хипертермијом се и при мировању бележе повишене вредности СК [5], али су ове вредности код приказаног болесника по оздрављењу биле нормалне. Међутим, код оца детета откривен је повишен ниво СК (553 IU/l).

Диференцијална дијагноза може обухватити неуролептички малигни синдром, тиреотоксичну кризу, феохромоцитом, сепсу и хипертермију изазвану лековима (серотонински синдром) [2]. На основу анамнестичких података, клиничког налаза и резултата лабораторијских анализа (хормонског статуса и микробиолошких анализа), наведени поремећаји искључени су код приказаног болесника.

Лечење малигне хипертермије подразумева: рано препознавање обољења, прекидање патофизиолошког процеса, добру оксигенацију са стопроцентним кисеоником и хлађење. Некада је потребно применити манитол, фурсемид и бикарбонате и бори-

ти се против хиперкалијемичке [1]. Стопа смртности болесника уз правилно лечење је 5-30% [2]. Повећан ризик од тежих облика болести бележи се код особа које болују од придружених болести (Дишенове болести мишића, *osteogenesis imperfecta*) и особа с „позитивном” породичном анамнезом о малигној хипертермији при примени анестетика. Међутим, „негативна” породична анамнеза и дотадашње нормалне реакције при примени анестетика не искључују могућност настанка ове болести [2].

Смртност болесника се значајно смањила захваљујући примени дантролена, антиаритмика и релаксанта скелетних мишића који смањује њихову контракцију спречавањем ослобађања калцијума из саркоплазматског ретикулума [1, 5]. Овај лек се примењује у дози од 2,5 mg/kg сваких пет минута до престанка малигне хипертермије. Дантролен је такође драстично смањив стопу смртности болесника од малигне хипертермије изазване анестетиком са 70% у 1970. години [22] на данашњих 5% [2]. Интравенска примена дантролена се практикује код управо поменутог облика малигне хипертермије [23], а орална код малигне хипертермије изазване неанестетиком [5, 24].

Малигна хипертермија је генетски условљена болест с потенцијално фаталном хиперметаболичком реакцијом скелетних мишића. Може се развити и код деце која немају неуролошко обољење, као и без примене анестетика.

ЛИТЕРАТУРА

- Sessler DI. Malignant hyperthermia. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1996; 109:25-30.
- Denborough M. Malignant hyperthermia. Lancet 1998; 352:1131-6.
- Litman RS, Rosenberg H. Malignant hyperthermia: update on susceptibility testing. JAMA 2005; 293(23):2918-24.
- Kochling A, Wappler F, Winkler G, Schulte am Esch JS. Rhabdomyolysis following severe physical exercise in a patient with predisposition to malignant hyperthermia. Anaesth Intensive Care 1998; 26:315-8.
- Ogletree JW, Antognini JE, Gronert GA. Postexercise muscle cramping associated with positive malignant hyperthermia contracture testing. Am J Sports Med 1996; 24:49-51.
- Rosenberg R, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. Orphanet J Rare Dis 2007; 2:21.
- Abraham RB, Cahana A, Krivosic-Horber RM, Perel A. Malignant hyperthermia susceptibility: anaesthetic implications and risk stratification. QJM 1997; 90:13-8.
- Arrington ED, Miller MD. Skeletal muscle injuries. Orthop Clin North Am 1995; 26:411-22.
- Allen GC. Malignant hyperthermia: recognition and management of susceptible patients. Curr Opin Anaesthesiol 1996; 9:271-5.
- Leong P, MacLennan DH. The cytoplasmic loops between domains II and III and domains III and IV in the skeletal muscle dihydropyridine receptor bind to a contiguous site in the skeletal muscle ryanodine receptor. J Biol Chem 1998; 273:29958-64.
- Brandom BW. Genetics of malignant hyperthermia. Scientific World Journal 2006; 6:1722-30.
- Treves S, Anderson AA, Ducreux S, et al. Ryanodine receptor 1 mutations, dysregulation of calcium homeostasis and neuromuscular disorders. Neuromuscul Disord 2005; 15(9-10):577-87.
- Robinson R, Carpenter D, Shaw MA, et al. Mutations in RYR1 in malignant hyperthermia and central core disease. Hum Mutat 2006; 27(10):977-89.
- Allsop P, Jorfeldt L, Rutberg H, et al. Delayed recovery of muscle pH after short duration, high intensity exercise in malignant

- hyperthermia susceptible subjects. *Br J Anaesth* 1991; 66:541-5.
15. Heiman-Patterson TD. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia: important issues for the medical consultant. *Med Clin North Am* 1993; 77:477-92.
 16. Moslehi R, Langlois S, Yam I, Friedman JM. Linkage of malignant hyperthermia and hyperkalemic periodic paralysis to the adult skeletal muscle sodium channel (SCN4A) gene in a large pedigree. *Am J Med Genet* 1998; 76:21-7.
 17. Ording H. Diagnosis of susceptibility to malignant hyperthermia in man. *Br J Anaesth* 1988; 60:287-302.
 18. Wagenknecht T, Radermacher M, Grassucci R, et al. Locations of calmodulin and FK-506-binding protein on the three-dimensional architecture of the skeletal muscle ryanodine receptor. *J Biol Chem* 1997; 272:32463-71.
 19. Poels PJE, Gabreels FJM. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1993; 95:175-92.
 20. Allen GC, Larach MG, Kunselman AR. The sensitivity and specificity of the caffeine-halothane contracture test. The North American Malignant Hyperthermia Registry of MHAUS. *Anesthesiology* 1998; 88:579-88.
 21. Loke JCP, MacLennan DH. Bayesian modeling of muscle biopsy contracture testing for malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1998; 88:589-600.
 22. Wedel DJ, Quinlan JG, Iaizzo PA. Clinical effects of intravenously administered dantrolene. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:241-6.
 23. Allen GC, Cattran CB, Peterson RG, Marcel L. Plasma levels of dantrolene following oral administration in malignant hyperthermia-susceptible patients. *Anesthesiology* 1988; 69:900-4.
 24. Dickinson JG. Health-exercise hyperpyrexia. *J R Army Med Corps* 1989; 135:27-9.

MALIGNANT HYPERTHERMIA IN CHILDREN

Zoran IGRUTINOVIĆ, Biljana VULETIĆ, Ana VUJIĆ, Slavica MARKOVIĆ, Gordana KOSTIĆ

Paediatric Clinic, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac

INTRODUCTION Malignant hyperthermia is a rare disease which is mainly an inherited autosomal dominant trait. It is characteristic for muscle rigidity, metabolism or respiratory acidosis, high values of serum creatine kinase. Then appears myoglobinuria which can lead to tubular necrosis and acute renal failure.

CASE OUTLINE The male child, ten years old, hospitalized because of the high temperature, exhaustion and cough. On the second day of hospitalization, he has hyperthermia (39.8°C), dyspnoea, tachypnoea, was somnolent, occasionally raving, exhausted with the pains in the muscles which were rigid and painfully sensitive. During the night, the urine was dark red, but the diuresis was well. The next day, laboratory analyses showed high values of aspartate aminotransferase (4263 IU/l), alanine aminotransferase (1311 IU/l), lactate dehydrogenase (11787 IU/l), while the values of serum creatine kinase were so high that they could not be registered. The urine analysis showed the negative result on gall colours and haematuria and positive on myoglobin. During the following

days, the patient had normal skin temperature, the pains in the muscles were gradually weakened and the urine cleared up. On the third day, the value of creatine kinase was measured and it was 178700 IU/l. During the next two weeks, the clinical finding was gradually normalized while the laboratory values of serum enzyme were gradually normalized only in twenty days.

CONCLUSION Malignant hyperthermia is a serious clinical syndrome which can be found with, until then, a clinically healthy child (without chronic myopathy) and it appears with the high temperature or during the surgical interventions with anaesthetics, which is especially dangerous.

Key words: malignant hyperthermia; children; dantrolene

Zoran IGRUTINOVIĆ
Pešterska 6, 34000 Kragujevac
Tel.: 034 327 657
E-mail: igzor@medf.kg.ac.rs