

Udredning af malign hypertermi-følsomhed

Klaus Peter Egede Glahn



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

Dansk Malign
Hypertermi Center,
Anæstesiologisk
Afdeling I,
Herlev og Gentofte
Hospital

Ugeskr Læger
2016;178:V11150939

Malign hypertermi (MH) er en livsfarlig tilstand, der forekommer under anæstesi. Udredningen for MH-følsomhed er formentlig den mest omfattende undersøgelse, der foretages hos enkeltindivider for at fastslå, om de tåler en enkelt type medicin. Der er netop publiceret nye internationale guidelines [1] for udredning af MH-følsomhed samtidig med, at over 2.000 danskere nu er blevet undersøgt for deres MH-følsomhed. I denne artikel gennemgås kort tilstanden og udredningen.

MALIGN HYPERTERMI

MH-følsomhed er en sjælden, subklinisk, dominant arvelig, farmakogenetisk tilstand, som kan føre til svær hypermetabolisme i den tværstribede muskulatur under generel anæstesi og dermed forvandle en fredelig rutinebedøvelse til en livstruende krise [2].

Det kliniske billede afspejler en forstyrrelse i den tværstribede muskulaturs calciumhomøostase, som er et resultat af genetisk betingede fejl i bl.a. de proteiner, der indgår i excitation-kontraktions-koblingen. Herunder især dihydropyridin-ryanodin-receptorkomplekset, som er den primære kanal for calciumfrigørelsen i tværstribet muskulatur. Forstyrrelsen medfører, at muskelcellen ikke kan komme tilbage i sin hviletilstand, men i stedet »nedsmelter« under vedvarende forbrug af energi og O₂ og samtidig dannelse af store mængder CO₂, laktat og varme. Når muskelcellen til sidst går til grunde frigives der bl.a. kalium, kreatinkinase og myoglobin.

MH forekommer når disponerede personer under anæstesi udsættes for *trigger*-stoffer (alle de potente inhalationsanæstetika og succinylkolin).

Der er ingen specifikke tegn på, at MH er under udvikling, og diagnostikken afhænger derfor helt af, at anæstesiologen er i stand til hurtigt at genkende et mønster i de kliniske symptomer (**Tabel 1**) [3]. Oftest er det en uforklarlig høj CO₂-produktion eller en vedvarende takyarytmi, der fører til mistanken om MH, men rækkefølgen af symptomer og dermed præsentationen varierer meget.

Hertil kommer, at anæstetisten initialt kan have en tendens til at behandle symptomerne enkeltvis, hvorved symptommønsteret sløres, og diagnostikken forsinkes.

Personer med MH-følsomhed udvikler ikke altid tilstanden ved eksposition for *trigger*-stoffer, så tidligere ukomplicerede anæstesier med brug af *trigger*-stoffer udelukker på ingen måde MH-følsomhed.

TABEL 1

Malign hypertermi, kliniske symptomer.

<i>Tidlige symptomer</i>
Metaboliske:
Uforklarlig høj CO ₂ -produktion, forhøjet <i>end-tidal</i> -CO ₂ på kapnografi
Forøget O ₂ -forbrug
Blandet metabol og respiratorisk acidose
Svedende varm patient
Kardiovaskulære:
Uforklarlig takykardi
Arytmier
Ustabilt blodtryk
Muskulære:
Masseterspasme hvis succinylkolin er anvendt
Muskelstivhed
<i>Senere symptomer</i>
Hyperkaliæmi
Hurtig temperaturstigning
Svært forhøjet serumkreatinkinasekoncentration
Svært forhøjet serummyoglobin koncentration
Mørkfarvet urin pga. myoglobinuri
Svært arytmi og hjerterstop
Dissemineret intravaskulær koagulation, hjerneødem og død

FAKTABOKS

- ▶ Malign hypertermi (MH)-følsomhed er en sjælden, farmakogenetisk tilstand, som kan føre til en livstruende hypermetabolisme i forbindelse med anæstesi, når disponerede personer udsættes for *trigger*-stoffer (alle de potente inhalationsanæstetika og succinylkolin).
- ▶ European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) har publiceret nye guidelines for udredning af MH-følsomhed.
- ▶ De nye guidelines indeholder, som noget nyt, henvisningskriterier for MH-udredning.
- ▶ Muskelbiopsi og efterfølgende *in vitro contracture test* efter EMHG's protokol udgør fundamentet for udredningen af MH-følsomhed.
- ▶ På grund af kompleksiteten i genetiken bag MH er mulighederne for genetisk diagnostik af MH-følsomhed begrænsede.
- ▶ Dansk Malign Hypertermi Center på Herlev Hospital har landsfunktion for udredning af MH-følsomhed i Danmark.

BEHANDLING AF MALIGN HYPERTERMI

Hvis diagnosen MH stilles tilstrækkelig tidligt i forløbet, kan tilstanden bringes under kontrol ved at stoppe tilførslen af *trigger*-stoffer og hurtigt give stoffet dantrolen til patienten samtidig med, at der gives symptomatisk behandling [3].

Hvert år dør patienter rundt om i verden pga. for sent eller utilstrækkeligt behandlet MH. Ofte drejer det sig tragisk nok om unge ellers raske patienter, der gennemgår banale kirurgiske indgreb. Der er dog ikke registreret dødsfald på grund af MH i Danmark i de seneste 20 år. Dette skyldes formentlig en meget udbredt anvendelse af avanceret monitorering – især kapnografi – under anæstesi, en høj grad af bevidsthed om MH hos anæstesipersonalet og et godt beredskab til behandling af tilstanden. Hertil kommer, at over 2.000 danskere, fordelt på mere end 500 familier, nu er udredt for deres MH-følsomhed, og de relevante personer er udstyret med advarselskort.

DIAGNOSTIK

Ingen kliniske tegn eller blodprøver kan afsløre MH-følsomhed. Mistanken om MH-følsomhed bygger alene på, at en patient selv har reageret mistænkeligt under en tidligere anæstesi eller, at et nært familiemedlem er MH-følsomt.

Diagnosen MH-følsomhed stilles ved, at man foretager en åben muskelbiopsi fra låret (enten under generel anæstesi – uden brug af *trigger*-stoffer – eller i regional anæstesi) og umiddelbart efterfølgende foretager avancerede målinger på det udtagne muskelvævs reaktion på stigende koncentrationer af bl.a. anæstetisas under samtidig elektrisk stimulation af vævet (**Figur 1**).

Denne *in vitro contracture test* (IVCT) kan kun foretages i et speciallaboratorium. Undersøgelsen med IVCT kræver 2-3 dages indlæggelse og efterfølgende typisk 6-10 dages sygemelding. Undersøgelsen egner sig således ikke til screening.

DANSK MALIGN HYPERTERMI CENTER

I Danmark har man landsfunktion for udredning og diagnostik af MH-følsomhed på Dansk Malign Hypertermi Center (DMHC), Anæstesiologisk Afdeling, Herlev Hospital, hvor man også varetager familieopsporing i disponerede familier og vedligeholder Dansk Malign Hypertermi Register.

Hvert år henvises 2-5 nye tilfælde af mulig MH fra danske anæstesiafdelinger til DMHC til udredning. Hertil kommer patienter, der undersøges på grund af familær disposition, og et mindre antal patienter fra udlandet. I alt undersøges der årligt ca. 40 patienter med IVCT på DMHC.

NYE EUROPÆISKE GUIDELINES FOR UDREDNING

Det er 30 år siden, at den første protokol for udførelse

FIGUR 1



Muskelvæv til *in vitro contracture test* for udredning af malign hypertermi-følsomhed udtages under generel anæstesi (uden brug af *trigger*-stoffer), idet lokalbedøvelse ville påvirke muskelvævet og dermed indvirke på testen.

af IVCT blev udsendt af European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) [4], og siden er flere end 10.000 personer på verdensplan blevet undersøgt i henhold til disse retningslinjer. Testen har igennem mere end 35 år vist sin robusthed og er derfor fortsat grundstenen i udredningen af MH-følsomhed. Da det blev muligt at validere metodens sensitivitet og specificitet, blev disse fundet at være henholdsvis 99% og 94% [5].

EMHG har nu publiceret opdaterede guidelines for udredning af MH-følsomhed [1]. Som noget nyt indeholder de nye guidelines også en gennemgang af henvisningskriterier for udredning af MH-følsomhed, hvilket kan være af mere almen interesse (**Tabel 2**).

BESLÆGTEDE TILSTANDE

Flere tilstande er undersøgt for association til MH-følsomhed – som f.eks. pludselig spædbarnsdød [6] – men ved nøje analyser og udredning med IVCT har man udelukket langt de fleste [7]. Dog er der fundet øget hyppighed af MH-følsomhed i familier med *central core disease*.

Der er fundet holdepunkter for, at nogle patienter med MH-følsomhed har øget hyppighed af rhabdomyolyse [8, 9]. Men da der er mange andre årsager til intermitterende rhabdomyolyse, bør udredning af disse tilstande i første omgang forgå ved en neurolog/reumatolog. Hvis muskelbiopsi i den forbindelse bliver relevant, anbefales det, at en sådan foregår på et MH-center, således at der samtidig kan udføres IVCT.

Vedvarende forhøjet S-kreatinkinase-værdier forekommer ofte hos MH-følsomme personer, men har for ringe specificitet og sensibilitet til at kunne anvendes diagnostisk [10]. Også her gælder det, at man hos patienter med permanent forhøjede kreatinkinaseværdier først skal overveje kontakt til et MH-center, når øvrige kendte årsager er udelukket [11].

TABEL 2

Kriterier for hvornår patienter bør henvises til Dansk Malign Hypertermi Center med henblik på vurdering. Man er naturligvis altid velkommen til at kontakte Dansk Malign Hypertermi Center i tvivls-tilfælde.

Familær disposition
Afvigende reaktion på generel anæstesi hvor <i>trigger</i> -stoffer er anvendt, herunder enhver kombination af symptomer på forøget metabolisme (uforklarlig stigning i CO ₂ -produktion, takykardi, temperaturstigning), muskeltivhed, rabdomyolyse, dissemineret intravaskulær koagulation og/eller død
De initiale symptomer skal have vist sig under anæstesen eller inden for 60 min efter dens afslutning
Uforklarlig perioperativ død i familien
Postoperativ rabdomyolyse hvor der ikke er kliniske holdepunkter for anden myopati
Anstrengelsesudløst rabdomyolyse, recidiverende rabdomyolyse samt vedvarende forhøjet CK-koncentration (idiopatisk hyper-CK-æmi) hvor neurologisk/reumatologisk udredning ikke har givet resultater
Anstrengelsesudløst hedeslag (indlæggelseskrævende) hvor disponerende faktorer er udelukket
Myopati hvor der er fundet ukarakteristisk, potentielt patogen <i>RYR1</i> -variant

CK = kreatinkinase; *RYR1* = gen for ryanodinreceptor.

I de nye guidelines fra EMHG understreges det, at MH-følsomhed ikke kan springe en generation over. Børn af personer, der er testet ikke-MH-følsomme, anses derfor også for at være frikendt. Dette er en medvirkende årsag til, at det giver god mening at foretage den omfattende udredning af MH-følsomhed.

GENETISK UDREDNING AF MALIGN HYPERTERMI-FØLSOMHED

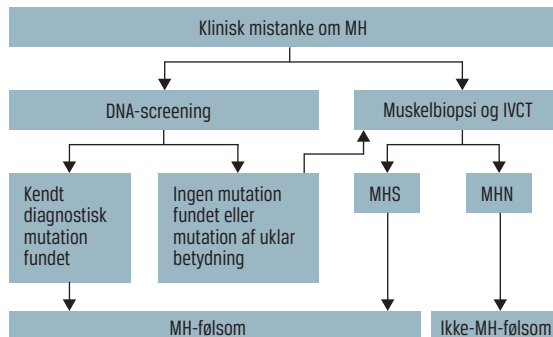
Kompleksiteten i genetikken bag MH har alene kunnet fastslås på grundlag af de resultater, der er opnået gennem IVCT. I dag er der identificeret hele 35 mutationer i genen for ryanodinreceptoren (*RYR1*), hvor man i funktionelle studier har kunnet bekræfte deres betydning for MH-følsomhed [12], samt to mutationer i et andet gen (*CACNA1S*) [13, 14]. I flere familier med MH-følsomhed er der fundet mere end én betydende mutation [15]. Herudover er der fundet et stort antal mutationer af usikker betydning.

De kendte mutationer kan dog fortsat kun forklare tilstanden hos godt halvdelen af patienterne. Hos resten af de MH-følsomme patienter kender vi endnu ikke de bagvedliggende genetiske årsager. Denne kompleksitet begrænser i høj grad muligheden for genetisk diagnostik af MH-følsomhed.

Hvor de tidligere guidelines for udredning af MH lagde op til, at man altid begyndte med at udrede et formodet tilfælde af MH med IVCT, åbner de nye guide-

FIGUR 2

Flowskema for udredning af malign hypertermi-følsomhed. Om man starter med DNA-screening eller muskelbiopsi med *in vitro* contracture test, afgøres fra patient til patient og det enkelte malign hypertermi-laboratorium.



IVCT = *in vitro* contracture test if. European Malignant Hyperthermia Groups protokol; MH = malign hypertermi; MHN = IVCT-laboratorieklassifikation ved normalt respons (ikke-MH-følsom); MHS = IVCT-laboratorieklassifikation ved MH-følsomhed.

lines for, at man kan begynde med at lave en genetisk screening først og se, om personen bærer en af de godkendte mutationer. I bekræftende fald kan diagnosen MH-følsom stilles uden brug af IVCT. Tilsvarende kan personer, som er familiemedlemmer i familier, hvor der er påvist en godkendt mutation, og bærer mutationen, få diagnosen MH-følsom uden IVCT. Derimod kan man fortsat ikke ved genetisk test alene frikende nogen for MH-følsomhed. Det kræver altid et normalt resultat ved IVCT at frikende en person for MH-følsomhed (Figur 2). Guidelines for genetisk udredning af MH-følsomhed indgår nu som en integreret del af de samlede guidelines fra EMHG for udredning af MH-følsomhed.

Det er vigtigt at understrege, at genetisk rådgivning til patienter om MH-følsomhed altid bør forgå i tæt samarbejde med et specialiseret MH-laboratorium.

SUMMARY

Klaus Peter Egede Glahn:

The investigation of malignant hyperthermia susceptibility
Ugeskr Læger 2016;178:V11150939

The European Malignant Hyperthermia Group has published updated guidelines for the investigation of malignant hyperthermia (MH) susceptibility. This article gives a short description of the investigation of MH susceptibility in Denmark and an introduction to the new guidelines in Danish.

KORRESPONDANCE: Klaus Peter Egede Glahn. E-mail: kpeg@dadlnet.dk

ANTAGET: 17. marts 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. maj 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Hopkins PM, Ruffert H, Snoeck MM et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth* 2015; 115:531-9.
2. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A et al. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:93.
3. Glahn KPE, Ellis FR, Halsall PJ et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth* 2010;105:417-20.
4. The European Malignant Hyperthermia Group. A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. *Br J Anaesth* 1984;56:1267-9.
5. Ording H, Bancadoro V, Cozzolino S et al. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:955-66.
6. Denborough MA, Galloway GJ, Hopkinson KC. Malignant hyperpyrexia and sudden infant death. *Lancet* 1982;2:1068-9.
7. Brownell AK. Malignant hyperthermia: relationship to other diseases. *Br J Anaesth* 1988;60:330-8.
8. Wappler F, Fiege M, Steinfath M et al. Evidence of susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology* 2001;94:95-100.
9. Diamini N, Voermans NC, Lillis S et al. Mutations in RYR1 are a common cause of exertional myalgia and rhabdomyolysis. *Neuromuscul Disord* 2013;23:540-8.
10. Ellis FR, Clarke IM, Modgill M et al. Evaluation of creatine phosphokinase in screening patients for malignant hyperpyrexia. *Br Med J* 1975;3:511-3.
11. Weglinski MR, Wedel DJ, Engel AG. Malignant hyperthermia testing in patients with persistently increased serum creatine kinase levels. *Anesth Analg* 1997;84:1038-41.
12. www.emhg.org (6. apr 2016).
13. Weiss RG, O'Connell KM, Flucher BE et al. Functional analysis of the R1086H malignant hyperthermia mutation in the DHPR reveals an unexpected influence of the III-IV loop on skeletal muscle EC coupling. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;287:c1094-c1102.
14. Eltit JM, Bannister RA, Moua O et al. Malignant hyperthermia susceptibility arising from altered resting coupling between the skeletal muscle L-type Ca²⁺ channel and the type 1 ryanodine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:7923-8.
15. Carpenter D, Robinson RL, Quinnell RJ et al. Genetic variation in RYR1 and malignant hyperthermia phenotypes. *Br J Anaesth* 2009;103:538-48.