

# Maligna hipertermija kao komplikacija u anesteziji: od genetičkog uzroka do kliničke slike

---

**Pentek, Matea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:081088>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-24**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Matea Pentek

MALIGNA HIPERTERMIJA KAO KOMPLIKACIJA U ANESTEZIJI:

OD GENETIČKOG UZROKA DO KLINIČKE SLIKE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: doc.dr.sc. Nina Pereza

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić (predsjednik povjerenstva)
2. prof. dr. sc. Saša Ostojić
3. prof. dr. sc. Smiljana Ristić

Rad sadrži 27 stranica, 6 slika, 2 tablice, 31 literaturni navod.

## Popis skraćenica i akronima

ATP – adenzin trifosfat

CACNA1S – engl. *Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 S*

CK – engl. creatinine kinase – kreatinin kinaza

DIK – diseminirana intravaskularna koagulopatija

DHPR - dihidropiridinski receptor

engl. – engleski

ETCO<sub>2</sub> - engl. *end tidal CO<sub>2</sub>* – ugljikov dioksid na kraju izdisaja

FDA – engl. Food and Drug Administration

i.v. - intravenski

IVCT - engl. in vitro contracture test – *in vitro* test kontrakture

MH – maligna hipertermija

MHS<sub>c</sub> – engl. *malignant hyperthermia susceptible with contracture after caffeine exposure* - osjetljivost na malignu hipertermiju s kontrakturama nakon ekspozicije kofeinu

MHS<sub>h</sub> – engl. *malignant hyperthermia susceptible with contracture after halotane exposure* – osjetljivost na malignu hipertermiju s kontrakturama nakon ekspozicije halotanu

nAChR – nikotinski acetilkolinški receptor

NGS - engl. *next generation sequencing* – sekvenciranje sljedeće generacije

NTR – N-terminalna regija

PaCO<sub>2</sub> – parcijalni tlak CO<sub>2</sub>

RyR1 – rijanodinski receptor 1

SR - sarkoplazmatski retikulum

STAC3 - engl. *SH3 And Cysteine Rich Domain*

## Sadržaj

<b>1. Uvod.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Svrha rada.....</b>	<b>2</b>
<b>3. Pregled literature na zadanu temu .....</b>	<b>3</b>
3.1. <i>Epidemiologija .....</i>	3
3.2. <i>Farmakogenetička pozadina maligne hipertermije.....</i>	4
3.2.1. Nastanak mišićne kontrakcije.....	4
3.2.2. Genetička pozadina.....	5
3.2.3. Farmakološka podloga .....	6
3.2.4. Nefarmakološki uzročnici maligne hipertermije .....	8
3.3. <i>Klinička prezentacija .....</i>	9
3.4. <i>Dijagnostički kriteriji .....</i>	10
3.4.1. Klinička dijagnoza.....	10
3.4.2. Biopsija mišića i test kontrakture.....	12
3.4.3. Farmakogenetičko testiranje.....	13
3.5. <i>Zbrinjavanje .....</i>	14
3.5.1. Dantrolen.....	14
3.5.2. Algoritam zbrinjavanja maligne hipertermije.....	15
<b>4. Rasprava .....</b>	<b>18</b>
<b>5. Zaključak.....</b>	<b>19</b>
<b>6. Sažetak.....</b>	<b>20</b>
<b>7. Summary.....</b>	<b>21</b>
<b>8. Literatura .....</b>	<b>22</b>
<b>9. Životopis .....</b>	<b>27</b>

## 1. Uvod

Maligna hipertermija (MH) autosomno je dominantna genska bolest i predstavlja jednu od ozbiljnijih nuspojava opće anestezije. (1-7) U literaturi je prvi puta opisana 1962. godine. (2) Radi se o farmakogenetičkoj bolesti, odnosno postojanju varijanta sekvence u genima koji dovode do izmijenjenog odgovora na određene lijekove. U slučaju MH, radi se o reakciji na hlapljive anestetike te mišićni relaksans sukcinilkolin i pojave stanja hipermetabolizma zbog pojačanog otpuštanja kalcijevih iona zbog varijanti sekvence u RyR1, CACNA1S ili STAC3 genima. (3-9) Kod ove je bolesti od izrazite važnosti pravovremeno uočavanje kliničkih simptoma i znakova te postavljanje dijagnoze kako bi se izbjeglo pojavljivanje kliničke slike.

## 2. Svrha rada

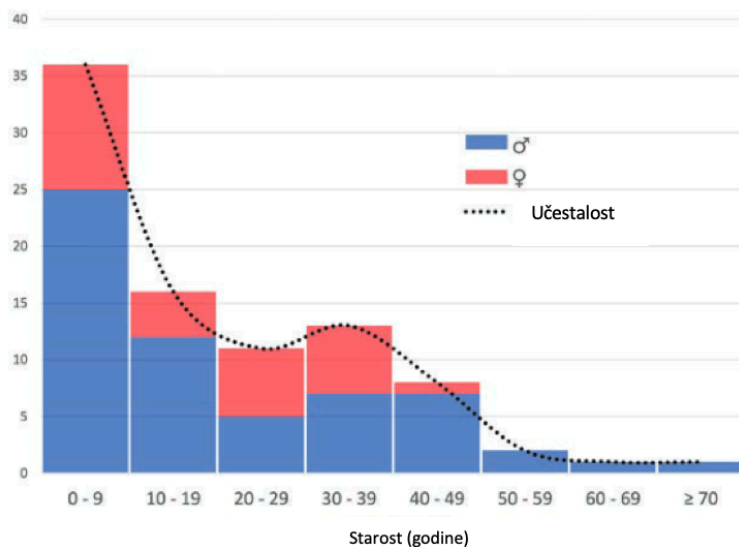
Svrha ovog diplomskog rada jest prikazati farmakogenetičku bolest – malignu hipertermiju, ukazati na njezinu genetičku pozadinu, opisati kliničku sliku i dijagnostički postupak. Također, naglasak će biti stavljen na rano prepoznavanje i zbrinjavanje s obzirom na to da se radi o jednoj od ozbiljnijih komplikacija anestezioloških postupaka.

### 3. Pregled literature na zadanu temu

#### 3.1. Epidemiologija

Incidencija maligne hipertermije ovisna je o geografskoj lokaciji, starosti i spolu. Javlja se otprilike 1 slučaj na 5000 do 100 000 anestezija, (3), (7), (8), (10) a neki literaturni izvori navode incidenciju i do 1 naprema 150 000 (11) odnosno 250 000 (1), (12). Procjene po državama su sljedeće: u Sjedinjenim Američkim Državama javlja se po 1 slučaj na 5000, odnosno 1 slučaj na 50 000 do 100 000 anestezija, 1:250 000 u Danskoj, 1:73 000 - 1:100 000 u Japanu te 1:2000 - 1:3000 u Njemačkoj. (4) U nekim područjima kao što je Manawatu regija na Novom Zelandu, incidencija je izrazito visoka i iznosi čak 1 na 200. (13) Bitno je naglasiti da je prijavljena prevalencija pojavnosti varijanta sekvence 1 na 2000 do 3000 u pojedinaца koji nisu razvili kliničku sliku MH. (5), (12) Procijenjena prevalencija ovisna o mutacijama RyR1 (rijanodinski receptor 1) i CACNA1S (engl. *Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 S*) gena iznosi 1:2750 odnosno 1:1556 što ukazuje na to da je učestalija pojava mutacija u populaciji nego što je pojava razvoja kliničke slike MH. (5), (8) Ovisno o spolu, dvostruko je češća incidencija u muškog spola. (1), (3), (4), (6), (14) Većina slučajeva MH javlja se prije 18. godine, a medijan se procjenjuje na 18,3 godine (1), (4), dok u istraživanju iz 2019. godine među populacijom s varijantama sekvence za RyR1 gen medijan bio 12 godina (Slika 1). (6)





**Slika 1:** Distribucija pojavnosti maligne hipertermije (y-os) ovisna o dobi (x-os) i spolu (crvena i plava boja) u osoba s RyR1 varijantama sekvence. Prevedeno. (6)

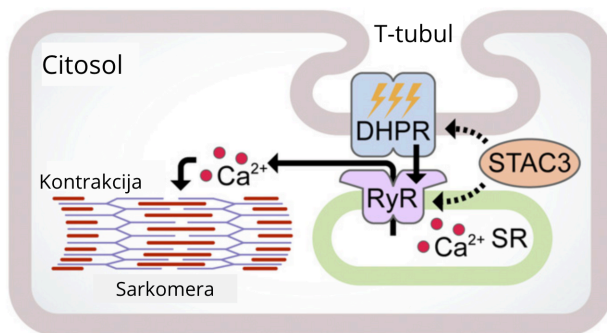
### 3.2. Farmakogenetička pozadina maligne hipertermije

Maligna hipertermija farmakogenetička je bolest. To znači da varijante sekvence određenih gena dovode do promijenjenog odgovora na lijekove. U sljedećim će odlomcima pobliže biti objašnjeno koji su njezini genetički uzroci te koji farmakološki i nefarmakološki okidači dovode do pojave kliničkih simptoma i znakova.

#### 3.2.1. Nastanak mišićne kontrakcije

Kako bi se bolje razumio nastanak MH, potrebno je objasniti nastanak mišićne kontrakcije i opisati mehanizme regulacije. Akcijski potencijal koji su potaknuli motoneuroni putuje po membrani T-tubula i uzrokuje njihovu depolarizaciju zbog čega dolazi do konformacijske promjene u dihidropiridinskom receptoru (DHPR). Ta promjena dovodi do otvaranja kalcijevih kanala RyR1 sarkoplazmatskog retikuluma (SR) i ispuštanja kalcija u sarkomeru i pojavu kontrakcije. STAC3 međudjeluje s DHPR i kontrolira otvaranja RyR1.

Povratak na potencijal mirovanja zatvara kalcijске kanale, dovodi do ulaska iona kalcija ( $\text{Ca}^{2+}$ ) u SR i omogućuje relaksaciju mišića (Slika 2). Ako postoje varijante sekvence gena uključenih u mehanizam nastanka mišićne kontrakcije, dolazi do abnormalnog odgovora i nastanka kliničke slike maligne hipertermije. (3), (4), (15) Trenutno se smatra da je nekoliko mehanizama zaslužno za nastanak abnormalnog mišićnog odgovora. Najčešće spominjani je upravo prethodno navedeno otpuštanje kalcija iz SR, a prema nekim istraživanjima (16), smatra se da postoje dodatni patogenetski mehanizmi. U te dodatne mehanizme spadaju propustljivost nikotinskih acetilkolinских receptora (nAChR) za  $\text{Ca}^{2+}$  i nespecifično otpuštanje  $\text{Ca}^{2+}$  iz sarkoleme. Oni su usko su povezani s varijantom sekvence RyR1 receptora i povećanom propusnošću sarkoleme za  $\text{Ca}^{2+}$ . (17)



**Slika 2:** Ilustrativni prikaz djelovanja DHPR, RyR1 i STAC3 u mehanizmu otpuštanja kalcijevih iona i posljedičnog nastanka mišićne kontrakcije. (DHPR = dihidropiridinski receptor, RyR1 = rijanodinski receptor 1, STAC3 = SH3 And Cysteine Rich Domain 3, SR = sarkoplazmatski retikulum). Prevedeno. (18)

### 3.2.2. Genetička pozadina

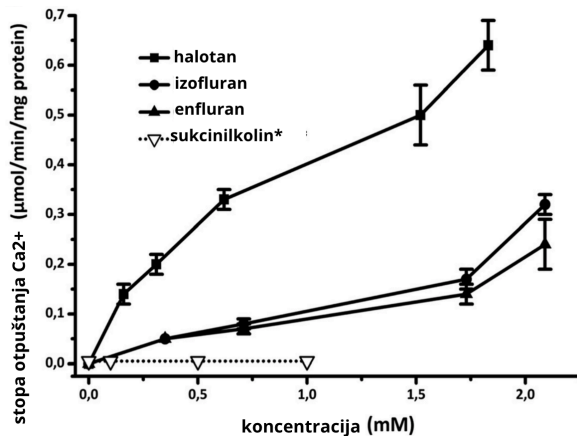
Varijante sekvence nekoliko različitih gena igraju ulogu u nastanku maligne hipertermije. Radi se o genu RyR1 koji kodira kalcijске kanale SR-a, genu za cistinski bogatu domenu 3 (STAC3) te CACNA1S genu za  $\alpha$  podjedinicu DHPR-a. (1), (4-6) U oko 50% slučajeva, uzrok

maligne hipertermije jesu mutacije RYR1 gena na 19. kromosomu (7) kojih je trenutno zabilježeno preko 40, dok se kod manje od 1% slučajeva radi s o varijantama STAC3 i CACNA1S gena. (1), (6) Većina do danas poznatih varijanti sekvence nastaje po tipu *missense mutacija*, odnosno dolazi do promjene jednog para baza i posljedičnog stvaranja potpuno nove aminokiseline. (7) Po tipu nasljeđivanja MH autosomno je dominantna bolest s nepotpunom penetrabilnošću. (5-7) To znači da osoba treba imati samo jedan promijenjen gen kako bi se bolest mogla izraziti, ali da se u manje od 100% slučajeva i razvije. (19) U jednoj studiji je među 229 osoba koje su imale varijante sekvence RyR1 gena, a bile su izložene hlapljivim anestheticima i/ili sukcinilkolinu, njih 93 razvilo simptome MH što odgovara penetrabilnosti od 40,6%. (6) Trenutno nije poznato zašto postoji takva varijabilnost u fenotipu. Jedna hipoteza navodi, da RyR1 ulazi u interakcije s drugim proteinima i da je stoga njegova funkcija ovisna o genskim varijantama za te proteine. (7) Također se spominju i nezasićene masne kiseline koje u *in vitro* modelima povećavaju otpuštanje  $Ca^{2+}$  potaknuto halotanom. (13) Suprotno tome, ako u NTR RyR1 receptora, koja je zaslužna za regulaciju otpuštanja  $Ca^{2+}$  iz SR-a, dođe do smanjene S-palmitoilacije cisteinskih ostatak, smanjit će se otpuštanje kalcijevih iona. (13), (20) Nadalje, navode se i promjene u natrijevim kanalima koje mogu uzrokovati produljenu depolarizaciju i posljedično veće otpuštanje  $Ca^{2+}$ . (13) Dodatan faktor koji igra ulogu u varijabilnosti fenotipa, osim genskih i nabrojanih molekularnih čimbenika, jest okidač koji je potaknuo nastanak MH. (7)

### 3.2.3. Farmakološka podloga

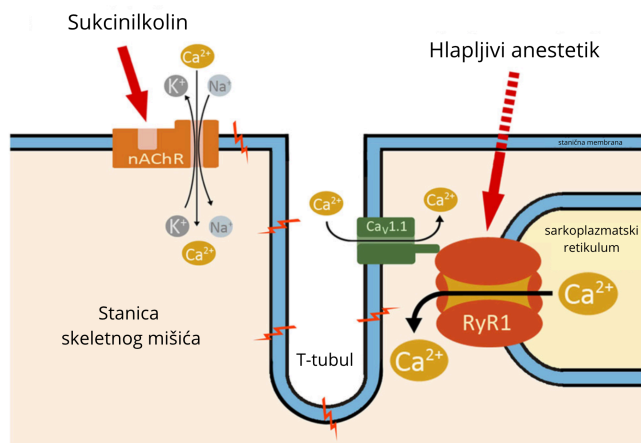
Najveći rizikofaktori za nastanak maligne hipertermije su hlapljivi anestetici i depolarizirajući mišićni relaksans sukcinilkolin. (4) Hlapljivi anestetici (halotan, enfluran, isofluran, desfluran, sevofluran) (21) potiču otpuštanje  $Ca^{2+}$  djelujući na RyR1 receptore i

povećavaju osjetljivost kontraktilnih proteina na  $\text{Ca}^{2+}$ . Međutim, postoji razlika u potrebnoj koncentraciji hlapljivog anestetika da izazove otpuštanje  $\text{Ca}^{2+}$ . Od svih volatilnih anestetika, halotan izaziva najveće otpuštanje  $\text{Ca}^{2+}$  iz SR pri najnižim koncentracijama (Slika 3.) (16), (22)



**Slika 3:** Grafički prikaz ovisnosti koncentracije lijekova (halotana, isoflurana, enflurana i sukcinilkolina) o brzini otpuštanja  $\text{Ca}^{2+}$ . Prevedeno. (16)

Sukcinilkolin depolarizirajući je mišićni relaksans koji djeluje tako da se veže za nAChR i dovodi do trajne depolarizacije motoneurona i stvaranja akcijskog potencijala koji naposljetku dovodi do aktivacije DHPR i otpuštanja kalcija iz SR (Slika 4). (16), (21) Prema Kanadskoj retrospektivnoj studiji iz 2014., od 129 analiziranih slučajeva u njih 20 (15,5%) se razvila MH potaknuta samo sukcinilkolinom, dok se u 39,5% slučajeva radilo o kombinaciji sukcinilkolina i hlapljivog anestetika. (14)



**Slika 4:** Ilustrativni prikaz mjesta djelovanja sukcinilkolina i hlapljivih anestetika kao precipitirajućih faktora za nastanak MH (nAChR = nikotinski-acetilkolinski receptor, Cav1.1 = dihidropiridinski receptor Cav1.1, RyR1 = rijanodinski receptor 1). Prevedeno. (16)

### 3.2.4. Nefarmakološki uzročnici maligne hipertermije

Osim volatilnih anestetika i sukcinilkolina, u literaturi su navedeni slučajevi nastanka malignoj hipertermiji slične kliničke slike potaknuti nefarmakološkim djelovanjem. Kao precipitirajući faktori se spominju intenzivna tjelovježba i povišena temperatura. (4) Primjer takvog događaja je prikaz slučaja u kojemu je kod 21-godišnjaka došlo do promjene stanja svijesti, rabdomiolize i hiperpireksije uzrokovane toplinskim udarom i naporom. Nakon što je obavljeno *in vitro* testiranje, potvrđena je predispozicija za MH. (23) Slični rezultati su dobiveni u studiji iz 2001. u kojima se također *in vitro* dokazala predispozicija za MH u pacijenata koji su prethodno imali malignoj hipertermiji slične simptome potaknute naporom. (24) Retrospektivno istraživanje također je ukazalo na ovu poveznicu. Od 17 sagledanih slučajeva koji su u anamnezi imali rabdomiolizu uzrokovanu naporom, u 10 njih je pronađena varijanta sekvence RyR1 i CACNA1 gena. (25)

### 3.3. Klinička prezentacija

U jednom od prvih opisanih prikaza slučaja iz 1962. godine, 21-godišnji je pacijent tokom anestezije halotanom postao hipotenzivan, tahikardan, javila se vrućica i poremećaj stanja svijesti po prestanku davanja anestetika. Iz anamneze se doznalo kako je u njegovoj obitelji došlo do smrtnih slučajeva prilikom operativnih zahvata kod kojih su korišteni opći anestetici. Upravo je taj prikaz slučaja ukazao na tipičnu kliničku sliku MH. (2) Epizoda maligne hipertermije razvija se uglavnom intraoperativno ili u ranom postoperativnom razdoblju (1). Ukratko, simptomi se mogu podijeliti na one vezane uz hipermetaboličko stanje i uz rabdomiolizu. Uz hipermetabolizam vezani su hiperkapnija, hipoksemija, tahikardija, metabolička acidoza, smanjenje razine ATP-a, stvaranje topline (hipertermija). Povišenje razine CK i  $K^+$ , pojava aritmija, mioglobinurije i akutnog zatajenja bubrega su povezani s rabdomiolizom. (8) Patogenetski mehanizam je sljedeći. Zbog povećanog otpuštanja  $Ca^{2+}$  dolazi do kontrakcije skeletnih mišića i posljedične potrošnje energije, odnosno ATP-a. U početnim se stadijima kontrakcije najbolje očituju kao spazam *m. masseter*, a može progredirati i sve do opistotonusa i kontrakcija mišića cijelog tijela. Kako bi tijelo održalo dovoljne zalihe ATP-a, razvija se spomenuto hipermetaboličko stanje. Ono se klinički očituje povećanom potrošnjom  $O_2$  s posljedičnom hipoksijom i stvaranjem  $CO_2$  što se klinički može vidjeti kao povišenje  $ETCO_2$  ili, ukoliko je postojano spontano disanje, tahipneja. Razvija se sinusna tahikardija i povisuje se bazalna tjelesna temperatura brzinom od 1 - 2°C kroz period od 5 do 15 minuta. Vrućica može napredovati i sve do stanje hiperpireksije s tjelesnom temperaturom i do 44°C. Povećavaju se i laktati, a u acidobaznom statusu vidljiva je pojava acidoze. Zbog hipoksije, acidoze i vrućice mišićne stanice degeneriraju i dolazi do rabdomiolize koja se laboratorijski očituje povišenjem CK i mioglobinurijom, a klinički pojavom akutnog bubrežnog zatajenja i sindroma odjeljka, dok hiperkalijemija uzrokuje pojavu aritmija. Klinička

slika može napredovati sve do razvoja multiorganskog zatajenja, DIK-a pa i smrti. (4), (8), (11-13) Vjerojatno najbitniji i najlakše uočljiviji parametar je tjelesna temperatura. Obzirom da prema studiji iz 2014., mjerenje tjelesne temperature smanjuje rizik od smrtnog ishoda s 13.8 na 9.7%, preporuča se mjerenje tjelesne temperature kod operativnih zahvata dužih od 30 minuta. (26) Upravo je rano prepoznavanje i brzo djelovanje ključno u zaustavljanju daljnjeg razvoja kliničke slike i zaustavljanju napredovanja MH u ranim stadijima, prije pojave komplikacija. (8)

### 3.4. Dijagnostički kriteriji

Postupak dijagnosticiranja MH može se podijeliti na nekoliko dijelova: klinička dijagnoza u perioperativnom razdoblju, test kontrakture i farmakogenetičko testiranje. Kako bi se moglo reći da se stvarno radi o MH, potrebno je ili da test kontrakture bude pozitivan ili da je prilikom genetičkog testiranja pronađena varijanta sekvence određenih gena.

#### 3.4.1. Klinička dijagnoza

U prethodnom su poglavlju opisani glavni simptomi i patofiziološki mehanizmi nastanka MH. Klinička se dijagnostika upravo zasniva na tim manifestacijama, a za procjenu se koriste i klinički kriteriji koje su postavili Larach i suradnici, a nadopunili Rosenberg i suradnici. Ti kriteriji detaljnije su opisani u Tablici 1., a svode se zapravo na kliničku sliku te bodovanje simptoma i znakova koji su se javili intraoperativno ili u ranom postoperativnom razdoblju. (1), (12), (13)

**Tablica 1.** Kriteriji za kliničko stupnjevanje maligne hipertermije autora Larach i sur. (1994.), Rosenberg i sur. (2015.) Prevedeno. (1), (12), (13), (27)

Klinički nalaz (maksimalan broj bodova)	Manifestacije
<b>Respiratorna acidoza (15)</b>	mehanička ventilacija (spontano disanje): $\text{ETCO}_2 > 55$ (60) mmHg, $\text{PaCO}_2 > 60$ (65) mmHg
<b>Znakovi zahvaćanja kardiovaskularnog sustava (3)</b>	Neobjašnjiva sinusna tahikardija, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija
<b>Metabolička acidoza (10)</b>	Deficit baza $> 8$ mmol/L, $\text{pH} < 7.25$
<b>Rigiditet mišića (15)</b>	Generalizirani rigiditet, rigiditet <i>m. masseter</i>
<b>Razgradnja mišića (15)</b>	Serumska CK $> 20\ 000$ /L, tamnosmeđi urin, mioglobin u urinu $> 60$ mcg/L ili serumu $> 170$ mcg/L, plazmatski $\text{K}^+ > 6$ mmol/L
<b>Povišenje tjelesne temperature (15)</b>	Naglo povišenje tjelesne temperature, $> 38.8$ °C
<b>Ostalo</b>	Nagli nestanak simptoma kod primjene dantrolena (5 bodova), povišena CK u mirovanju (10 bodova)
<b>Obiteljska anamneza (15)</b>	Pozitivna obiteljska anamneza

Pomoću ovih se kriterija ne može postaviti konačna dijagnoza, već se izračunava vjerojatnost da se radi o MH (50 ili više bodova ukazuje da se gotovo sigurno radi o MH). (13) Za sigurnu dijagnozu potrebna je daljnja obrada u vidu biopsije mišića i testa kontrakture.



### 3.4.2. Biopsija mišića i test kontrakture

Test kontrakture, odnosno kofein-halotanski test ili IVCT, zlatni je standard za dijagnostiku MH. Trenutno u svijetu postoji 15 akreditiranih mjesta od strane EMHG te dodatnih 20 neakreditiranih na kojima je moguće obaviti ovakvu vrstu testiranja. U Europi se akreditirani referentni centri nalaze u Antverpu, Baselu, Beču, Kopenhagenu, Leedsu, Lundu, Leipzigu, Nijmegenu i Würzburgu. (9) Kao što mu samo ime govori, izvodi se pomoću kofeina i halotana. Kofein i hlapljivi anestetici djeluju tako da aktiviraju RyR1 receptor i posljedično uzrokuju otpuštanje  $Ca^{2+}$  iz SR-a što se očituje kao kontraktura mišićnog uzorka. (28) Za izvođenje testa potreban je uzorak mišića *vastus lateralis* ili *vastus medialis* od 100 – 200 g koji se dobije putem mišićne biopsije. Indikacije za ovakav dijagnostički postupak navedeni su u Tablici 2. Kontraindikacije za test kontrakture uključuju maligni neuroleptični sindrom ili serotoninški sindrom u anamnezi, tjelesnu težinu manju od 20 kg ili dob manja od 4 ili 5 godina. Prema europskom protokolu, test se smatra pozitivnim ako dođe do kontrakture  $\geq 0.2$  g kod korištenja  $\leq 2\%$  otopine halotana (MHS<sub>h</sub>) i/ili  $\leq 2$  mmol/L kofeina (MHS<sub>c</sub>). (1), (8), (9), (12)

**Tablica 2.** Indikacije za test kontrakture (8), (12)

Klinička sumnja na MH	Nuspojave kod opće anestezije (Bodovi Kriterija za kliničko stupnjevanje > 20)
	Rigidnost <i>m. masseter</i> i generalizirana mišićna rigidnost kod opće anestezije
	Izrazita rigidnost <i>m. masseter</i> kod primjene okidajućeg agensa i razina kreatinin kinaze > 10 000 IJ/L
	Izolirana rigidnost <i>m. masseter</i> nakon primjene sukcinilkolina
	Pojava rabdomiolize nakon opće anestezije uz isključenje postojanja miopatija
	Naporom ili toplinom izazvana rabdomioliza i/ili toplinski udar bez predisponirajućih faktora
	Član obitelji osobe kod koje postoji klinička sumnja na MH, a testiranje je kontraindicirano
MH u obiteljskoj anamnezi	
Neobjašnjiva postoperativna smrt u obiteljskoj anamnezi	

Osim ove invazivne pretrage, u literaturi se spominju i manje invazivni postupci koji također koriste halotan i kofein. Radi se o davanju intramuskularne injekcije 5 – 6% otopine halotana ili kofeina koje potiču nastanak hipermetaboličkog stanja i povišenja PCO<sub>2</sub>. (1)

### 3.4.3. Farmakogenetičko testiranje

Genetičko se testiranje sastoji od slanja uzorka krvi u referentne centre (9) koji putem NGS-a otkrivaju varijante sekvence povezane s MH. (1), (8) U registru EMHG opisano je 48 varijanti sekvence RyR1 gena i 2 trenutno priznate mutacije CACNA1S. Kod samo se jednog gena radi o deleciji, dok je kod ostalih 49 riječ o supstituciji po tipu *missense* mutacije. Rezultat testiranja može biti da je pronađena varijanta sekvence povezana s MH te da ista nije pronađena ili da je pronađena varijanta sekvence nepoznatog značaja. Ako se radi o potonjem,

a osoba je imala kliničku sliku MH, potrebno je na genetičko testiranje nadovezati test kontrakture koji, ako bude pozitivan, upućuje na postojanje MH, dok je negativan isključuje.

(9) Kao i za test kontrakture, postoje određene indikacije. Obzirom da MH izražava nepotpunu penetrabilnost, osobi koja nije imala epizodu MH želi testiranje, potrebno je naglasiti da se nalazom varijante sekvence smanjuju mogućnosti primjene lijekova prilikom anestezioloških postupaka, a postoji vjerojatnost da osoba nikada neće ni razviti kliničku sliku. (29) Indikacije uključuju klinički potvrđenu epizodu MH, pozitivan test kontrakture, rabdomioliza povezana s povišenom temperaturom i/ili naporom te člana uže obitelji s potvrđenom MH. (8)

### 3.5. Zbrinjavanje

Procjenjuje se da stopa smrtnosti od MH iznosi između 1,4 i 5% (26), (30). Osim ranog prepoznavanja simptoma i znakova, važno je poznavati postupke i lijekove koji se koriste u zbrinjavanju MH. U narednim je odlomcima opisan dantrolen, lijek koji se koristi u terapiji MH te algoritam postupanja kod pacijenata koji razviju simptome i znakove povezane s MH.

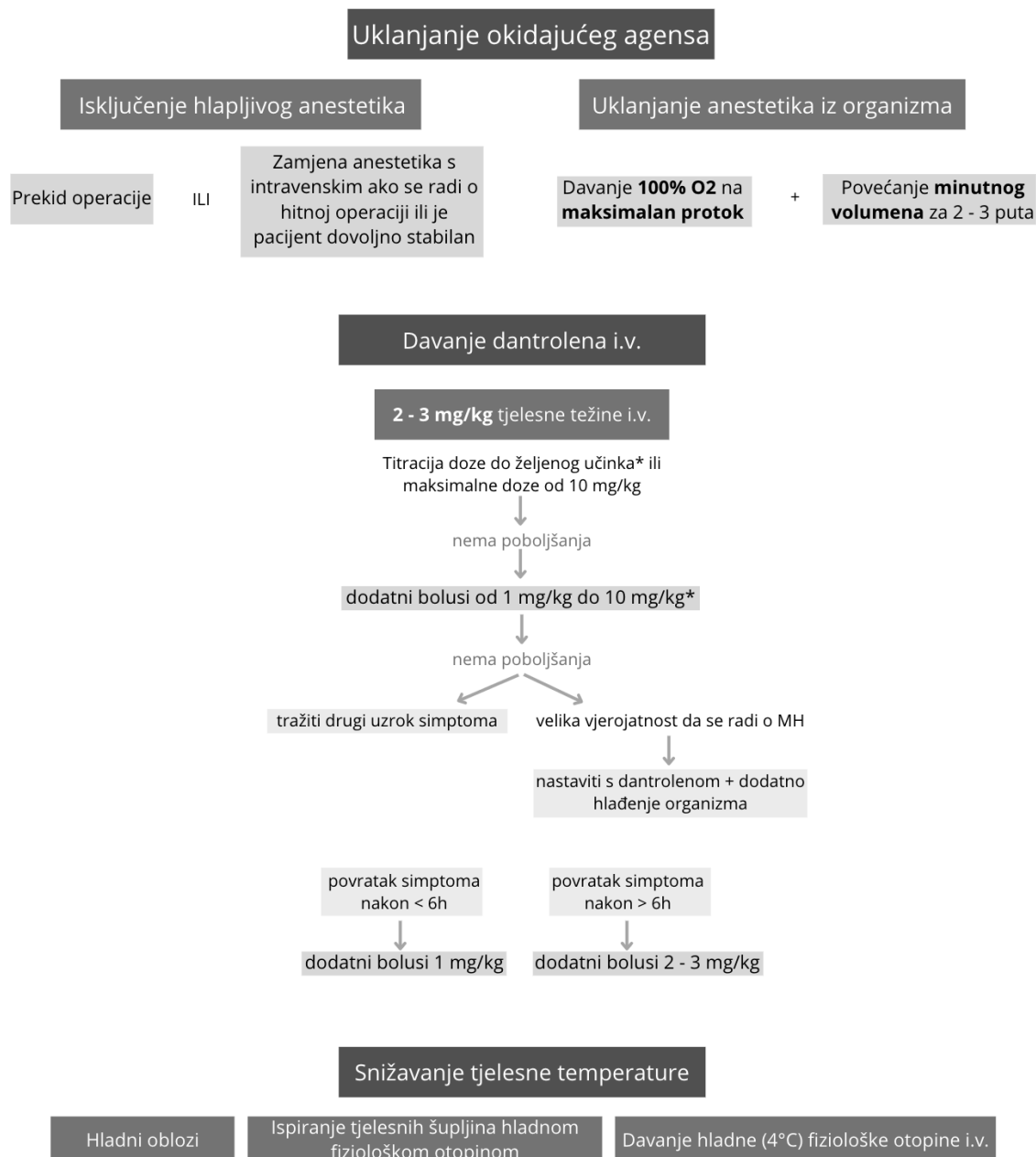
#### 3.5.1. Dantrolen

Dantrolen je derivat hidantiona sintetiziran 1967. godine kojemu je namjena trebala biti da djeluje antibiotski, međutim prilikom istraživanja se pokazalo da dovodi do relaksacije mišića. Osam godina kasnije, uspješno je upotrijebljen u liječenju simptoma maligne hipertermije na animalnom modelu, a u multicentričnoj studiji je potvrđeno djelovanje i na ljudima. Stoga je 1979. američka FDA stavila dantrolen na popis lijekova za liječenje maligne hipertermije i malignog neuroleptičnog sindroma. Ovaj lijek djeluje tako da inhibira RyR1 receptore vežući se na njihovu NTR čime sprječava otpuštanje  $Ca^{2+}$  iz SR. (28) Prije pojave dantrolena, stopa smrtnosti od MH iznosila je 70%, a svega 20-ak godina nakon, pala je na 5%,

(30) a prema nekim istraživanjima iznosi i na 1,4%. (26) Kao i kod svakog lijeka, nuspojave se javljaju i kod primjene dantrolena. One najčešće uključuju pojavu mišićne slabosti, flebitisa i gastrointestinalnih tegoba. Mišićna slabost, koja može trajati i do 48 sati, povezana je sa samim mehanizmom djelovanja dantrolena – sprječavanjem otpuštanja  $Ca^{2+}$  iz SR. Ova nuspojava predstavlja značajan problem ako se radi o osobi koja boluje od neke neuromišićne bolesti jer u tom slučaju može doći do respiratorne insuficijencije. Flebitis se javlja zbog alkalnosti lijeka (pH 9,5) zbog čega se preporuča davati dantrolen ili putem centralnog venskog katetera ili perifernog pristupa širokog lumena. Od ostalih nuspojava spominju se hiperkalemija, pojačana sekrecija sline, eozinofilni pleuritis ili perikarditis, plućni edem, bol na mjestu primjene, edem ekstremiteta, smanjenje srčanog izbačaja, produljenje korištenja mehaničke ventilacije, hipotenzija, gubitak sluha trajanja do 24 sata, zamućenje vida, disforija, dezorijentacija i anksioznost nakon primjene i povišenje aminotransferaza. (28), (31). Također, ako se primjenjuje i kontinuiranoj dozi, povećana je mogućnost razvoja tromboflebitisa. (11)

### 3.5.2. Algoritam zbrinjavanja maligne hipertermije

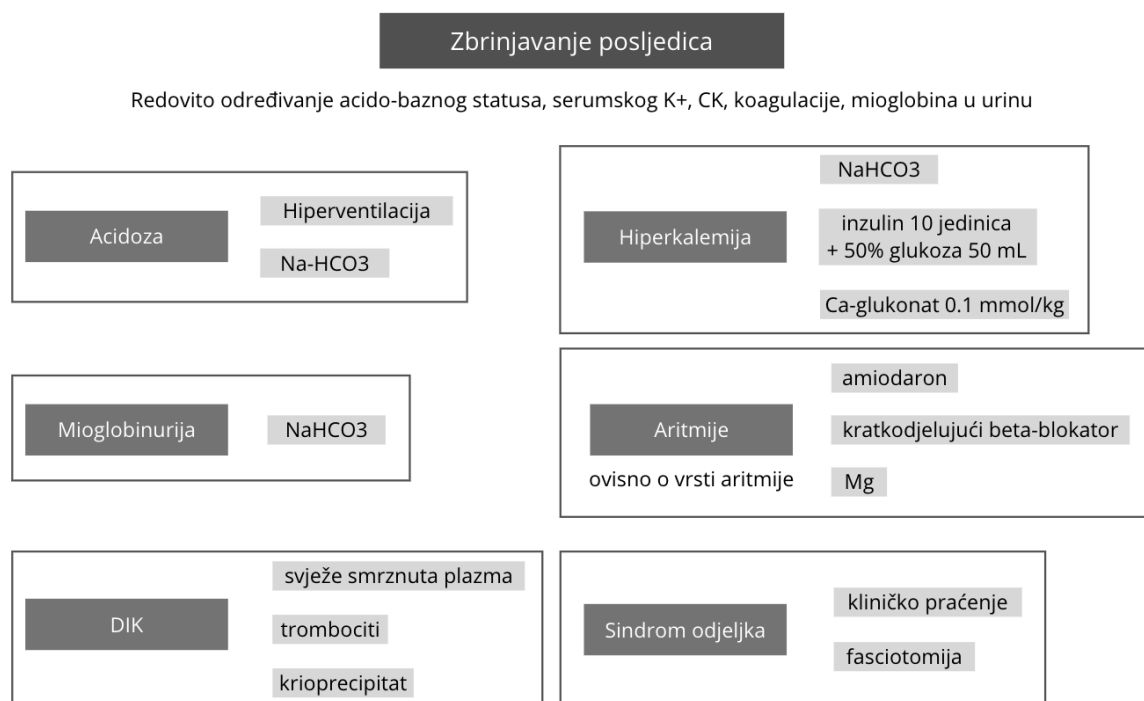
U algoritmu zbrinjavanja MH, najbitnije su 4 stavke – uklanjanje okidajućih agensa, davanje dantrolena, snižavanje tjelesne temperature i zbrinjavanje posljedica MH. Na Slici 5 opisan je hodogram postupanja ako se dijagnosticiraju simptomi maligne hipertermije. Bitno je naglasiti da je davanje dantrolena potrebno sve dok ne dođe do željenog učinka odnosno sniženja  $ETCO_2$  na manje od 6kPa (45 mmHg) na normalnoj minutnoj ventilaciji i sniženja tjelesne temperature na manje od 38,5°C. Kao što je u poglavlju o kliničkoj slici navedeno, posljedice MH uključuju pojavu acidoze, hiperkalemije, mioglobinurije, aritmija, sindroma odjeljka i DIK-a. Svaku od tih komplikacija, potrebno je adekvatno zbrinuti. (1), (11-13), (28)



**Slika 5.** Osnovni algoritam zbrinjavanja maligne hipertermije. (1), (11-13), (28)

Osim uklanjanja hlapljivog anestetika, davanja dantrolena i snižavanja tjelesne temperature, od izrazite je važnosti uočiti nastanak komplikacija. Stoga se preporuča redovito praćenje parametara – acidobaznog statusa, serumskog K<sup>+</sup>, CK, koagulacije i mioglobina u urinu. Na Slici 6 ukratko je prikazan plan zbrinjavanja pojedinih posljedica, odnosno komplikacija maligne hipertermije. Acidoza se primarno zbrinjava hiperventilacijom pacijenta, a ako se

primjenjuje  $\text{NaHCO}_3$  daje se 1 – 2 mmol/kg i.v. do maksimalne doze od 50 mmol/L.  $\text{NaHCO}_3$  u istoj se dozi koristi i kod hiperkalemije ( $\text{K}^+ > 5,9$  mmol/L), a ukoliko je riječ o perzistentnoj hiperkalemiji ili povišenju CK, daje se kontinuirano 1 mmol/kg/h. Kod povišene razine serumskog kalija, daje se i 0,1 jedinica/kg inzulina do maksimalne doze od 10 jedinica uz dodatak 50% glukoze, a u ekstremnijim slučajevima može se davati i kalcijev-glukonat u dozi od 0,1 mmol/kg. (1), (11), (12)



**Slika 6.** Sažeti prikaz postupaka i korištenih lijekova kod pojave komplikacija maligne hipertermije. (1), (11), (12)

#### 4. Rasprava

Promjene u genetičkom kodu, točnije u genima uključenim u regulaciju otpuštanja  $\text{Ca}^{2+}$  iz SR-a - RyR1, STAC3 te CACNA1S genu, dovode do promijenjenog odgovora organizma prilikom primjene okidajućih agensa. Najčešće je riječ o hlapljivim anestheticima i sukcinilkolinu. (1), (4-5) Osim njih, u literaturi su navedeni i slučajevi pojave epizoda MH kod stresa uzrokovanog toplinom i naporom. (4), (23), (24) Obzirom da se ova farmakogenetička bolest izražava s nepotpunom penetrabilnošću, prije pojave epizode nije moguće biti u potpunosti siguran hoće li se ona razviti ili ne. (5-7) Zbog toga je bitno prilikom operativnih zahvata kod kojih se koriste hlapljivi anestetici i sukcinilkolin biti na oprezu i rano uočiti simptome epizode MH. Simptomi uključuju hiperkapniju, hipoksemiju, tahikardiju, metabolička acidoza, smanjenje razine ATP-a, stvaranje topline (hipertermija), povišenje razine kreatinin kinaze (CK) i kalijevih iona ( $\text{K}^+$ ), pojavu aritmija, mioglobinurije i akutnog zatajenja bubrega. (8) Kako bi se poboljšao ishod, potrebno je čim ranije djelovati, a algoritam postupanja se sastoji od četiriju glavnih točaka – uklanjanja okidajućeg agensa, davanja dantrolena, snižavanja tjelesne temperature i zbrinjavanja komplikacija. (1), (11-13), (28) Konačna se dijagnoza postavlja testovima kontraktura i farmakogenetičkim testiranjem te ukazuje budućim liječnicima kod primjene lijekova koji mogu okinuti pojavu epizode MH na dodatan oprez i izbjegavanje tih lijekova. (1), (8), (9), (12)

## 5. Zaključak

Maligna hipertermija po život je opasna komplikacija anestezije. U podlozi ima promjenu genetičkog materijala u vidu varijanta sekvence gena uključenih u otpuštanje kalcijevih iona iz sarkoplazmatskog retikuluma. Promjene na tim genima dovode do poremećenog otpuštanja kalcijevih iona i posljedičnog hipermetaboličkog stanja. S obzirom na to da se ne može otkriti rutinski, prije pojave epizode, potrebno je obratiti pozornost na pojavu simptoma kod primjene hlapljivih anestetika i sukcinilkolina, a kasnije potvrditi dijagnozu testom kontraktura i/ili farmakogenetičkim testiranjem. Zaključno je bitno za naglasiti kako rano prepoznavanje simptoma i liječenje poboljšavaju ishod, dok farmakogenetičko testiranje daje konkretnu podlogu za izbjegavanje okidajućih agensa prilikom anestezioloških postupaka i samim time sprječava pojavu simptoma maligne hipertermije.



## 6. Sažetak

Maligna hipertermija (MH) farmakogenetička je bolest koja se nasljeđuje autosomno dominantno i ima nepotpunu penetrabilnost. Njezina je procijenjena učestalost 1:100 000 – 1:250 000 u općoj populaciji. Varijante sekvence gena koji su uključeni u regulaciju otpuštanja kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma uzrokuju nastanak ove bolesti. Trenutno je priznato 48 varijanti sekvence gena za rijanodinski RyR1 receptor koji se nalazi na 19. kromosomu i 2 za dihidropiridinski receptor (CACNA1S - engl. *Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 S*), a od spominju se još i varijante sekvence STAC3 (engl. *SH3 And Cysteine Rich Domain*) gena. Zbog tih varijanti sekvence dolazi do promijenjenog odgovora na hlapljive anestetike i sukcinilkolin, koji izazivaju pojačano otpuštanje kalcijevih iona iz sarkoplazmatskog retikuluma i posljedično mišićne kontrakcije koje pak dovode do hipermetaboličkog stanja. U praksi se to očituje povišenjem tjelesne temperature, spazmom mišića, razvojem acidoze, hipoksijom, hiperkapnijom, acidozom i tahikardijom. Komplikacije koje se mogu javiti jesu diseminirana intravaskularna koagulopatija, akutno bubrežno zatajenje i multiorgansko zatajenje. Klinička se dijagnoza postavlja na temelju Kriterija za kliničko stupnjevanje maligne hipertermije koji su bazirani na kliničkoj slici, dok se sama dijagnoza postojanja MH zasniva na testu kontrakture i farmakogenetičkom testiranju. Kliničko se zbrinjavanje sastoji od 4 glavne komponente – uklanjanja okidajućeg agensa, primjene dantrolena, snižavanja tjelesne temperature i zbrinjavanja komplikacija. Cilj ovog diplomskog rada je prikazati farmakogenetičku bolest – malignu hipertermiju, ukazati na njezinu genetičku pozadinu, opisati kliničku sliku i dijagnostički postupak.

Ključne riječi: maligna hipertermija, farmakogenetika, anestezija

## 7. Summary

Malignant hyperthermia is an autosomal dominant pharmacogenetic disease with incomplete penetrance. Its prevalence is estimated to be 1:100 000 – 1:250 000 in the general population. Variants of genes involved in sarcoplasmic calcium release cause this disorder. Currently, there are 48 variants of the RyR1 gene located on the 19<sup>th</sup> chromosome, and 2 variants of CACNA1S (*Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 S*) gene that are accepted as disease-causative genes but variants of the STAC3 (*SH3 And Cysteine Rich Domain*) gene are also mentioned in literature. Because of these variants, there is an altered response to volatile anaesthetics and succinylcholine leading to an increased release of calcium ions from the sarcoplasmic reticulum thus causing a hypermetabolic state. Clinically, this state manifests as increase in core body temperature, muscle spasm, hypoxia, hypercapnia, acidosis, and tachycardia. The complications that can occur include disseminated intravascular coagulopathy, acute kidney failure and multiorgan failure. The clinical diagnosis is established following the Criteria for clinical grading of malignant hyperthermia proposed by Larach et al. (1994) and Rosenberg et al. (2015). These criteria are based upon the clinical presentation. For the final diagnosis, contracture test and/or pharmacogenetic testing are needed. Treatment follows four base principles – discontinuation of triggering agent, admission of dantrolene, lowering of core body temperature and treating complications. The aim of this graduate thesis is to present a pharmacogenetic disease – malignant hyperthermia, to indicate its genetic background, describe the clinical presentation and diagnostic procedure.

Key words: Malignant Hyperthermia, Pharmacogenetics, Anaesthesia

## 8. Literatura

1. Kaur H, Katyal N, Yelam A, Kumar K, Srivastava H, Govindarajan R. Malignant Hyperthermia. *Mo Med* [Internet]. 2019 [citirano 24.1.2022.];116(2):154. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6461318/>
2. Denborough MA, Forster JFA, Lovell RRH, Maplestone PA, Villiers JD. Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth*. 1962;34:395–6.
3. Mullins MF. Malignant Hyperthermia: A Review. *J Perianesthesia Nurs*. 2018 1;33(5):582–9.
4. Bin X, Wang B, Tang Z. Malignant Hyperthermia: A Killer If Ignored. *J PeriAnesthesia Nurs* [Internet]. 10.4.2022. [citirano 30.4.2022.];0(0):10. Dostupno na: <http://www.jopan.org/article/S1089947221003531/fulltext>
5. Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era: New Perspectives on an Old Concept. *Anesthesiology* [Internet]. 1.1.2018. [citirano 30.4.2022.];128(1):168. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5726912/>
6. Ibarra Moreno CA, Hu S, Kraeva N, Schuster F, Johannsen S, Rueffert H, et al. An assessment of penetrance and clinical expression of malignant hyperthermia in individuals carrying diagnostic ryanodine receptor 1 gene mutations. *Anesthesiology*. 2019;131(5):983–91.
7. Beebe D, Puram V, Gajic S, Thyagarajan B, Belani K. Genetics of Malignant Hyperthermia: A Brief Update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* [Internet]. 1.10.2020. [citirano 30.4.2022.];36(4):552. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC8022069/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8022069/)
8. GeneReviews® [Internet] Malignant Hyperthermia Susceptibility. [ažurirano 16.1.2020; citirano 3.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1146/>

9. Testing for MH — European Malignant Hyperthermia Group [Internet]. [ažurirano 15.7.2015.; citirano 18.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.emhg.org/testing-for-mh>
10. Orpha.net [Internet]. Malignant hyperthermia of anesthesia. [citirano 8.5.2022.]. Dostupno na: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=649&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=malignant-hyperthermia&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group\\_of\\_diseases=Malignant-hyperthermia-of-anesthesia&title=Malignant hyperthermia of anesthesia&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=649&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=malignant-hyperthermia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group_of_diseases=Malignant-hyperthermia-of-anesthesia&title=Malignant%20hyperthermia%20of%20anesthesia&search=Disease_Search_Simple)
11. Hopkins PM, Girard T, Dalay S, Jenkins B, Thacker A, Patteril M, et al. Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021;76(5):655–64.
12. Ellinas H, Albrecht MA. Malignant Hyperthermia Update. *Anesthesiol Clin*. 2020 1;38(1):165–81.
13. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 4.8.2015.[citirano 8.5.2022.];10(1):1–19. Dostupno na: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-015-0310-1>
14. Riazi S, Larach MG, Hu C, Wijeyesundera D, Massey C, Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: Characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg*. 2014;118(2):381–7.
15. Allard B. From excitation to intracellular Ca<sup>2+</sup> movements in skeletal muscle: Basic aspects and related clinical disorders. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(5):394–401.
16. Klingler W, Heiderich S, Girard T, Gravino E, Heffron JJA, Johannsen S, et al. Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre

- study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 16.1.2014. [citirano 3.5.2022.];9(1):8. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3896768/>
17. Eltit JM, Ding X, Pessah IN, Allen PD, Lopez JR. Nonspecific sarcolemmal cation channels are critical for the pathogenesis of malignant hyperthermia. *FASEB J* [Internet]. 27.3.2013 [citirano 7.5.2022.];27(3):991. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574284/>
  18. Nelson BR, Wu F, Liu Y, Anderson DM, Mcanally J, Lin W, et al. Skeletal muscle-specific T-tubule protein STAC3 mediates voltage-induced Ca<sup>2+</sup> release and contractility. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(29):11881–6.
  19. Ahel E, Antolović K, Augustinović A, Babić M, Balenović A, Baričević P, et al. *Slagalica nasljeđa: priručnik za opismenjavanje iz medicinske genetike*. 6.7.2020. [citirano 18.5.2022.]; Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:043173>
  20. Zhang J, Singh DP, Ko CY, Nikolaienko R, Yuen SMWK, Schwarz JA, et al. Cardiac ryanodine receptor N-terminal region biosensors identify novel inhibitors via FRET-based high-throughput screening. *J Biol Chem*. 2022;298(1):101412.
  21. Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14. izd. Mc Graw Gill Education; 2018. 440–458; 474–491 p.
  22. Kunst G, Graf BM, Schreiner R, Martin E, Fink RHA. Differential effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on Ca<sup>2+</sup> release from the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Anesthesiology*. 1999;91(1):179–86.
  23. Köchling A, Wappler F, Winkler G, Schulte J, Esch AM, Köchling A. Rhabdomyolysis Following Severe Physical Exercise in a Patient With Predisposition to Malignant Hyperthermia Treatment included rehydration with intravenous. *Anaesthesia and Intensive Care*. 1998;26(3):315-8.

24. Wappler F, Fiege M, Steinfath M, Agarwal K, Scholz J, Singh S, et al. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology*. 2001;94(1):95–100.
25. Kraeva N, Sapa A, Dowling JJ, Riazi S. Malignant hyperthermia susceptibility in patients with exertional rhabdomyolysis: a retrospective cohort study and updated systematic review. *Can J Anesth*. 2017;64(7):736–43.
26. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007-2012: A report from the north American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesth Analg*. 2014;119(6):1359–66.
27. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 1994;80(4):771–9.
28. Schuster F, Johannsen S. Maligne Hyperthermie: pharmakologische Therapie – Update 2019. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie*. 2019;54(9):549–58.
29. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2015 10:1 [Internet]. 4.8.2015. [citirano 29.9.2021.];10(1):1–19. Dostupno na: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-015-0310-1>
30. Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet*. 1998;352(9134):1131–6.
31. Brandom BW, Larach MG, Chen MSA, Young MC. Complications Associated with the Administration of Dantrolene 1987 to 2006: A Report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesth Analg* [Internet]. 3.3.2011. [citirano 20.5.2022.];112(5):1115.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498049/>

## 9. Životopis

Matea Pentek rođena je 23. veljače 1998. godine u Zagrebu. Osnovnu je školu pohađala u Samoboru, a potom je završila 4. gimnaziju u Zagrebu. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci redovna je studentica od 2016. godine. Sudjelovala je u organizaciji 5. Škole intervencijske radiologije kao studentski organizator, a na 6. je godini postala jedna od predstavnica Studentske Sekcije Medicine Fluminensis. Aktivno se koristi njemačkim i engleskim jezikom, a pasivno talijanskim. U svoje se slobodne vrijeme bavi fotografijom i planinarenjem.