

# Malign hypertermi – en arvelig og potensielt livstruende tilstand

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Malign hypertermi er en sjelden, livstruende komplikasjon ved anestesi. Hos disponerte individer utvikles et hypermetabolsk syndrom ved eksponering for halogenerte inhalasjonsanestetika eller depolariserende muskelrelaksantia. Malign hypertermifølsomhet er autosomt dominant arvelig og tilstanden er assosiert med flere muskelsykdommer.

**Materiale og metode.** Vi presenterer en norsk familie med muskelsykdom og malign hypertermifølsomhet. En tidligere ikke-beskrevet mutasjon (Thr4853Ile) i ryanodinreseptorgenet (RYR1) er påvist i familien. Vi gjennomgår hovedtrekk i litteraturen om temaet.

**Resultater og fortolkning.** Moderne medisinsk behandling inkludert bruk av dantrolen har redusert mortaliteten ved malign hypertermi vesentlig. Kjennskap til at ens pasienter har risiko for å utvikle tilstanden kan ytterligere redusere sannsynligheten for dødsfall under og etter anestesi. Pasienter med mistenkt malign hypertermi skal utredes med kontrakturtest av muskelbiopsi. Dette skal også vurderes hos familiemedlemmer. I noen tilfeller kan molekylærgenetiske undersøkelser være aktuelt.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Tonje Haugen

Department of Public Health  
University of North Florida  
USA

### Mathias Toft

[mathias.toft@ntnu.no](mailto:mathias.toft@ntnu.no)  
Institutt for nevromedisin  
Det medisinske fakultet  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
7491 Trondheim

### Clemens R. Müller

Institut für Humangenetik  
Universität Würzburg  
Tyskland

### Jan Aasly

Nevrologisk avdeling  
St. Olavs Hospital

Malign hypertermi er en sjelden og livstruende tilstand som kan fremprovoseres under generell anestesi hos disponerte individer, såkalt malign hypertermifølsomhet (1). Malign hypertermifølsomhet er autosomt dominant arvelig. Den typiske akutte krisen karakteriseres av et alvorlig hypermetabolsk syndrom grunnet ukontrollert utslipp av kalsium i skjelettmuskulatur. Tilstanden utløses av triggerstoffer. Disse er halogenerte inhalasjonsanestetika, som for eksempel halotan og isofluran og det depolariserende muskelrelaksantium suksinylkolin. Malign hypertermi er en fryktet komplikasjon til anestesi, da den kan overses og forveksles med normalreaksjoner på fysiologisk stress.

Tegn på malign hypertermi kan ses ved innledningen av anestesen, lenger ut i forløpet, eller opptil 24 timer etter at anestesen er avsluttet. Selv om pasienten tidligere har gjennomgått ukompliserte anestasier, utelukker ikke dette malign hypertermi ved en ny anestesi med triggerstoffer. Hos følsomme individer oppstår tilstanden kun i en tredel av tilfellene hvor triggerstoffer brukes som anestesi (2). Diagnosen stilles på bakgrunn av kliniske tegn (ramme 1) og at man utelukker andre årsaker til disse. Ingen symptomer er patognomoniske for malign hypertermi og det er stor variasjon i hastigheten av symptomutvikling. Selv om man på grunn av tilstandens navn skulle forvente stigende kroppstemperatur som fremtredende, kan dette være et sent eller ikke tilstedeværende klinisk symptom.

Dersom ikke behandling igangsettes umiddelbart, kan tilstanden raskt bli livstruende. Pasienten kan utvikle ventrikkelflimmer som

følge av elektrolyttforstyrrelser, alvorlig koagulopati, hypoksisk hjerneskade, hjerneødem eller nyresvikt. Tilstanden er potensielt dødelig uten adekvat behandling, men med moderne behandling er mortaliteten redusert til rundt 5% (1). Behandlingen består i å stoppe tilførselen av triggerstoffer. Dersom tilstanden ikke umiddelbart bedres, skal behandling med dantrolen innledes så raskt som mulig. Symptomatisk behandling av acidose, hyperkalemi, takykardi, temperaturstigning og nyresvikt gis etter behov.

En sammenheng mellom anestesi, hypertermi og et arvelig syndrom ble først beskrevet i 1960 av Denborough i en familie med ti dødsfall relatert til anestesi (3). Senere fant man at tilstanden i denne og andre familier er assosiert med muskelsykdom (4). Pasienter med malign hypertermifølsomhet har en underliggende forstyrrelse i muskelcellemembranen, og disposisjonen er assosiert med flere myopatier. I 1991 ble mutasjoner i ryanodinreseptoren (RYR) identifisert hos svin som utviklet malign hypertermi under anestesi (5). Kort tid etter identifiserte man mutasjoner i det humane RYR1-genet hos familier med kjent risiko for utvikling av malign hypertermi (6). Mutasjoner i dette genet er også assosiert med den relativt sjeldne muskelsykdommen central core disease (7).

Siden midt på 1970-tallet har man kunnet diagnostisere følsomhet for malign hypertermi ved hjelp av en in vitro kontrakturtest (IVCT) som gjøres på ferskt muskelvev fra biopsi. Pasienter med mistenkt malign hypertermifølsomhet og deres familiemedlemmer kan slik få konstatert om de har denne risikoen, og senere anestesi kan planlegges. Genetiske analyser av familiene vil i noen tilfeller også være aktuelt.



## Hovedbudskap

- Malign hypertermi er en autosomt dominant arvelig, alvorlig og potensielt dødelig komplikasjon til anestesi
- Malign hypertermi behandles ved å avbryte anestesen, symptomatiske tiltak og ved å gi dantrolen
- Pasienter med gjennomgått eller mistenkt malign hypertermi og ev. familiemedlemmer skal utredes med kontrakturtest

Stovner og kolleger presenterte i Tidsskriftet i 1972 fatale tilfeller av malign hypertermi hos fem unge menn (8). Vi presenterer i denne artikkelen diagnostisert malign hypertermi-følsomhet i en norsk familie som også lider av myopatien central core disease. Det er påvist en tidligere ikke-beskrevet mutasjon i RYR1-genet hos denne familien. Mutasjoner i dette genet er tidligere beskrevet i andre skandinaviske familier med malign hypertermi (9). Kjennskap til tilstanden og planlegging av operative inngrep har til nå hindret alvorlige komplikasjoner hos familiemedlemmene.

### Kasuistikk

Pasienten er en nå 27 år gammel kvinne. Hun ble født ved keisersnitt i spinalanestesi uten komplikasjoner. I neonatalperioden hadde hun problemer med å suge, puste og svelge. Pasienten hadde dårlig hodekontroll de første ni måneder. Som barn falt hun noe mer enn vanlig, særlig dersom hun var trøtt. Hun begynte å gå sent og har i voksen alder problemer med å løpe og gå i trapper. Pasienten klarer ikke å reise seg opp uten støtte dersom hun sitter på huk. Ytterligere symptomer er økt trettbarhet i proksimal muskulatur, muskelsmerter og falltendens ved økt belastning. Ved utredning i 1980 viste EMG forandringer forenlig med myopati. Serumnivå av kreatinkinase (CK) var normalt. Muskelbiopsi av m. quadriceps femoris viste myopatiske forandringer med sentrale nukleuser og hovedsakelig type 1-fibrer og konklusjonen var primær myopati.

Pasienten er nummer to av tre søsken. Pasienten, hennes mor og eldre bror har alle liknende symptomer og de ble utredet på ny i 1990. Ved undersøkelsen da fant man redusert kraft i proksimal muskulatur i ekstremitetene, redusert muskelfylde av m. quadriceps femoris og positive Trendelenburgs tegn bilateralt. De dype muskelsenerefleksene var symmetriske og under middels livlige. Pasienten klarte ikke å reise seg da hun satt på huk. For øvrig var undersøkelsen normal. Det var normale funn ved EKG og lungefunksjonsundersøkelse, mens CK var lett forhøyet, 152 U/l (normalområde 35–143). Ny Muskelbiopsi med elektronmikroskopi av m. tibialis anterior viste nærmest utelukkende type 1-fibrer av normal størrelse. Det ble ikke påvist annen sikker patologi. Konklusjonen var at alle familiemedlemmene lider av kongenital myopati av typen central core disease. Nevrologisk undersøkelse i 2002 var i hovedsak uendret.

Familien ble genetisk testet ved polymerasekjedereaksjon og direkte sekvensering av ekson 101 og ekson 102 av RYR1-genet. Det er kjent at de fleste mutasjoner ved central core disease er lokalisert i disse to eksone. Pasienten er bærer av en ikke tidligere beskrevet heterozygot mutasjon i ekson 101 (c.14558C>T). Mutasjonen fører til at aminosyren treonin i posisjon 4853 erstattes av isoleucin. Pasientens bror, som også har

### Ramme 1

#### Symptomer ved malign hypertermi

- Økning i endetidalt CO<sub>2</sub>-nivå (mest sensitive indikator for malign hypertermi)
- Takykardi og masseterspasm følger vanligvis CO<sub>2</sub>-økningen
- Blandet respiratorisk og metabolsk acidose
- Rigiditet i skjelettmuskulatur
- Temperaturstigning (ofte et sent tegn)
- Unormale laboratorieprøver; endringer i koagulasjonsparametre, elektrolytter, arteriell blodgass, kreatinkinase og myoglobinuri

central core disease, er undersøkt med in vitro kontrakturtest (IVCT) og det ble konkludert med positiv test for malign hypertermi-følsomhet. Familien er informert om den absolutte kontraindikasjonen mot suksinylkolin og inhalasjonsanestetika og komplikasjoner til anestesi har derfor hittil ikke inntruffet.

### Diskusjon

Malign hypertermi er et alvorlig hypermetabolsk syndrom grunnet patologisk muskelkontraktilitet. Muskelcellenes kontraksjon og relaksasjon styres av konsentrasjonen av kalsiumioner i cytoplasma. Utstrømning av kalsiumioner fra sarkoplasmatiske retikulum til myoplasma gir kontraksjon, tilbakestrømning av ioner gir relaksasjon. Reguleringen av kalsiumkonsentrasjonen styres av ryanodinreseptor 1 (RYR1) i sarkoplasmatiske retikulum og dihydropyridinreseptorkomplekset i muskelcellemembranen (fig 1). Mekanismen bak malign hypertermi synes å være endringer i disse reseptorene. Hos malign hypertermi-følsomme individer kan RYR1 være forlenget åpen. Dette gir en ukontrollert utstrømning av kalsiumioner til cellenes cytoplasma – og dermed en forlenget kontraksjon av den tverrstripede skjelettmuskulatur (10).

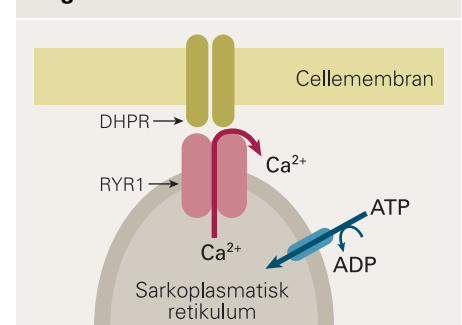
Kalsiumpumpene vil i sitt forsøk på å skape relaksasjon forbruke store mengder adenosintrifosfat (ATP). Forbruk av ATP i kalsiumpumpen fører til en hypermetabol tilstand. Cellene tømmes for energi og forbraker store mengder oksygen. CO<sub>2</sub>, laktat og varme dannes i store mengder – muskelcellene antar en anaerob tilstand og går til slutt til grunne. Ved muskelcellenekrosen frigjøres store mengder kalium og myoglobin. Dette kan føre til arytmi og nyresvikt. Det bør bemerkes at hjertemuskulatur ikke påvirkes direkte ved malign hypertermi, da hjertemuskulaturens kalsiumionekanal består av RYR2-reseptorer og ikke RYR1 som i skjelettmuskulatur.

Dantrolen er den eneste spesifikke farmakologiske behandlingen for malign hypertermi og er meget effektivt. Kalsiumutslipp fra sarkoplasmatiske retikulum i skjelettmuskulatur blokkeres og derved relaxerer muskulaturen. Bindingsstedet for dantrolen er fore-

løpig ukjent. Dantrolen gis initialt som intravenøs bolusdose, 2,5 mg/kg. Dosen skal gjentas hvert femte minutt inntil symptomene forsvinner. Deretter skal pasienten behandles minst 24 timer med dantroleninfusjon, 10 mg/kg/døgn (11). Dette døgnet bør pasienten holdes på intensivavdeling, i tilfelle tilbakevendende symptomer skulle oppstå. Hos de fleste pasienter gir denne behandlingen, sammen med symptomatisk behandling, et tilfredsstillende resultat. Adekvate mengder dantrolen til å behandle en voksen pasient (10 mg/kg) må være tilgjengelig ved enhver institusjon som utfører anestesi (11).

Kombinasjonen av bedre kunnskap om malign hypertermi, moderne anestesibehandling og bruk av dantrolen samt redusert bruk av de stoffene som kan utløse tilstanden, har redusert antallet pasienter med fullt utviklet malign hypertermi. Alle pasienter med mistenkt malign hypertermi skal imidlertid utredet med in vitro kontrakturtest (IVCT) (12). Testen måler kontraktur av muskulatur eksponert for koffein og halotan.

Figur 1



Kontraksjoner i muskelcellene utløses av at aksjonspotensialer brer seg fra den nevromuskulære endeplaten via de transverse tubuli til cellenes indre. Der påvirker dihydropyridinreseptoren (DHPR) i celledelen ryanodinreseptoren (RYR1) til å åpne seg og frigjøre kalsiumioner fra sarkoplasmatiske retikulum med påfølgende muskelkontraksjon. Relaksasjonen er avhengig av at kalsiumionene pumpes tilbake inn i sarkoplasmatiske retikulum av sarkoplasmaets ATP-avhengige kalsiumpumper

Undersøkelsen gjøres på muskelbiopsimateriale fra lårmuskulatur, utført i generell anestesi eller under femoral nerveblokkade. Testen må utføres innen fem timer etter at biopsien er hentet ut. Lokalanestesi er kontraindisert, da det kan ødelegge det levende muskelvev som er nødvendig for testen. Barn under fem år bør ikke testes med in vitro kontrakturtest på grunn av mengden muskelvev som behøves. I Norge utføres denne testen ved Anestesiavdelingen, Ullevål universitetssykehus.

Molekylærgenetiske studier har identifisert over 40 mutasjoner i RYR1-genet. Mange av dem er også assosiert med central core disease (13). Mutasjoner i andre gener kan imidlertid også disponere for malign hypertermi. I dihydropyridinreseptoren er det identifisert mutasjoner i familier med tilstanden, og det er sannsynligvis flere uidentifiserte gener (14). Dersom man gjennomfører genetiske studier uten å identifisere en mutasjon, betyr det derfor *ikke* at man kan utelukke malign hypertermi-følsomhet. Identifiserer man derimot en mutasjon i et individ, kan man undersøke andre familiemedlemmer for denne mutasjonen og slik unngå en invasiv og kostbar utredning med in vitro kontrakturtest (15). Genetisk utredning av asymptomatiske individer må utføres i henhold til de spesielle reglene i bioteknologiloven (16).

Mutasjonen som er identifisert i den presenterte familien er ikke tidligere beskrevet, men er av flere grunner sannsynlig årsak til malign hypertermi-følsomhet og central core disease. Treonin i posisjon 4853 i RYR1-proteinet er bevart hos alle kjente vertebrater. Aminesyreendringen er lokalisert i transmembrandelen av ionekanalene, og mutasjonen innebærer en forandring fra en hydrofil til en hydrofob aminosyre. Dette vil sannsynligvis forårsake funksjonsendringer av proteinet. Endelig er andre mutasjoner i denne delen av proteinet tidligere funnet assosiert med begge sykdommene (17).

Malign hypertermi-følsomhet er av interesse også for andre leger enn anestesiloger. Hos enkelte pasienter med heteslag, uttalt rabdomyolyse utløst av ulike årsaker og i noen familier med krybbedød er det påvist positiv kontrakturtest (1). Malignt nevrolep-

tikasyndrom er en sjelden bivirkning ved bruk av antipsykotiske legemidler. Syndromet har klinisk svært mange likhetstrekk med malign hypertermi og kan behandles med dantrolen. Det er gjort få genetiske studier av malignt nevroleptikas syndrom, men patologisk kontrakturtest er påvist hos enkelte individer (18). Dette tyder på at flere forhold kan utløse ulike, men liknende, kliniske sykdomsbilder. Hvorvidt disse individene også deler den samme genetiske disposisjonen er foreløpig uklart og kan bare besvares ved genetiske studier av disse pasientene.

Et annet klinisk sykdomsbilde som har klare likhetstrekk med malign hypertermi er ecstasyutløst hypertermi. Ecstasy (3,4-metylendioksymetamfetamin, MDMA) kan forårsake et akutt sykdomsbilde karakterisert av muskelrigiditet, metabolsk acidose og hypertermi. Letal utgang av slik intoksikasjon er beskrevet, også fra Skandinavia (19). Dantrolen er forsøkt i behandlingen av ecstasyassosiert hypertermi, og ecstasy kan utløse malign hypertermi hos disponerte svin (20). Dette tyder på en mulig sammenheng mellom de to tilstandene, og det er foreslått å utrede pasienter med ecstasyutløst hypertermi med kontrakturtest. Flere studier er imidlertid nødvendige for å avklare disse forholdene.

Malign hypertermi er en svært alvorlig komplikasjon til anestesi. Ved mistanke om tilstanden skal pasienten henvises til utredning. I tilfeller der diagnosen bekreftes, vil utredning av familiemedlemmer være aktuelt. Sammen med god kunnskap og korrekt behandling kan dette redusere antallet dødsfall av denne fryktede tilstanden.

*Manuskriptet ble godkjent 11.5. 2005.*

#### Litteratur

1. Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet* 1998; 352: 1131–6.
2. Bendixen D, Skovgaard LT, Ording H. Analysis of anaesthesia in patients suspected to be susceptible to malignant hyperthermia before diagnostic in vitro contracture test. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 480–4.
3. Denborough MA, Lovell RRH. Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 1960; 2: 45.
4. Denborough MA, Ebeling P, King JO. Myopathy and malignant hyperpyrexia. *Lancet* 1970; 1: 1138–40.

5. Fujii J, Otsu K, Zorzato F et al. Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. *Science* 1991; 253: 448–51.
6. Zhang Y, Chen HS, Khanna VK et al. A mutation in the human ryanodine receptor gene associated with central core disease. *Nat Genet* 1993; 5: 46–50.
7. McCarthy TV, Quane KA, Lynch PJ. Ryanodine receptor mutations in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat* 2000; 15: 410–7.
8. Stovner J, Gjengsto H, Innes RK. Anestesiindusert malign hypertermi i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1972; 92: 1256–60.
9. Fagerlund T, Ording H, Bendixen D. Search for three known mutations in the RYR1 gene in 48 Danish families with malignant hyperthermia. *Clin Genet* 1994; 46: 401–4.
10. Loke J, MacLennan DH. Malignant hyperthermia and central core disease: disorders of Ca<sup>2+</sup> release channels. *Am J Med* 1998; 104: 470–86.
11. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M et al. Dantrolene – a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004; 59: 364–73.
12. Ording H, Brancadoro 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. The European Malignant Hyperthermia Group. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 955–66.
13. Sei Y, Sambuughin NN, Davis EJ et al. Malignant hyperthermia in North America: genetic screening of the three hot spots in the type I ryanodine receptor gene. *Anesthesiology* 2004; 101: 824–30.
14. Monnier N, Procaccio V, Stieglitz P et al. Malignant-hyperthermia susceptibility is associated with a mutation of the alpha 1-subunit of the human dihydropyridine-sensitive L-type voltage-dependent calcium-channel receptor in skeletal muscle. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1316–25.
15. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T et al. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 2001; 86: 283–7.
16. Lov 2003-12-05 nr. 100. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven).
17. Davis MR, Haan E, Jungbluth H et al. Principal mutation hotspot for central core disease and related myopathies in the C-terminal transmembrane region of the RYR1 gene. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 151–7.
18. Araki M, Takagi A, Higuchi I et al. Neuroleptic malignant syndrome: caffeine contracture of single muscle fibers and muscle pathology. *Neurology* 1988; 38: 297–301.
19. Nielsen S, Lundemose JB, Simonsen MS et al. Letalt forløbende ecstasyforgiftning. *Ugeskr Læger* 2001; 163: 2253–5.
20. Fiege M, Wappler F, Weisshorn R et al. Induction of malignant hyperthermia in susceptible swine by 3,4-methylenedioxyamfetamin («ecstasy»). *Anesthesiology* 2003; 99: 1132–6.