

# A suspected case of malignant hyperthermia following isofluran

Hadi **Abbaspour**, MSc  
Javad **Shahinfar**, MD  
Mehdi **Khaksari**, MD  
Ahmad **Kameli**, MSc

## ABSTRACT

**Introduction:** Malignant hyperthermia is one of the contraindications to use succinylcholine and volatile inhalation anesthesia drugs also is a pharmacogenic disorder and life threat event. Clinical presentation mostly followed by hypermetabolism, rigidity of muscles and hyperthermia. The aim is presentation of a suspected case of malignant hyperthermia following isoflurane.

**Patient presentation:** The patient was 18 years of age and 60kg candidate of ureteroscopy. Patient and his family did not report history of neuromuscular disease. The patient had not experienced anesthesia. Induction started by propofol and maintenance continued by O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O, propofol and isoflurane. At the end of surgery muscles of patient was rigid in the recovery. Core temp increased rapidly and did 41 °c. Also acid-base disorder, tachycardia, tachypnea, increased ETCO<sub>2</sub> were manifestations of malignant hyperthermia. Treatment comprised of dantrolene and supportive cure.

**Conclusion:** Although muscle biopsy is diagnostic, however, treatment should be started with dantrolene and supportive care following manifestations to decrease complications. Recurrence of symptoms can occur up to 36 hours without any stimulus.

**Keywords:** Malignant hyperthermia, Isoflurane, Propofol.

### چکیده

**سابقه و هدف:** هیپرترمی بدخیم از کتراناندیکانسیون‌های استفاده از سوکسینیل کولین و داروهای هوشبر استنشاقی تبخیر شونده و یک اختلال فارماکوژنتیک و حادثه تهدید کننده زندگی است. هدف در این مطالعه، بررسی یک مورد بیمار مشکوک به هیپرترمی بدخیم بدنال ایزوفلوران است.

**معرفی بیمار:** بیمار مرد، ۱۸ساله با وزن ۶۰ کیلوگرم کاندید عمل یورتروسکوپی بود. بیمار و اعضای خانواده او هیچ سابقه‌ای از بیماری عصبی-عضلانی نداشتند. بیمار سابقه بیهوشی نداشت.

## گزارش یک مورد بیمار مشکوک به هیپرترمی بدخیم به دنبال مصرف ایزوفلوران

### هادی عباسپور

کارشناسی ارشد آموزش پرستاری، عضو هیأت علمی گروه بیهوشی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد

### جواد شاهین‌فر

متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، استادیار گروه بیهوشی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

### مهدی خاکساری

استادیار فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران

### احمد کاملی<sup>۱</sup>

کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت‌های ویژه، عضو هیأت علمی گروه بیهوشی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

<sup>۱</sup>. نویسنده مسؤل: ahmad\_kameli@yahoo.com

در سه دهه اول زندگی بیشترین مقدار را دارد(۳). علائم بالینی این اختلال بسیار متنوعند ولی شواهد قوی به دنبال اپیزودهای انفجاری هیپرترمی به دنبال افزایش سریع کلسیم میوپلاسمی در نتیجه نقص پایه‌ای در توانایی تنظیمی کلسیم در عضلات است(۲).

### گزارش مورد

در تاریخ ۱۳۹۱/۲/۲ بیمار، مردی ۱۸ ساله با وزن ۶۰ کیلوگرم (تصویر ۱) با تشخیص قلبی تنگی حالب راست تحت عمل یورتوسکوپی قرار گرفت. آزمایش‌ها و الکترولیت‌های بیمار بررسی شد، که در محدوده طبیعی بودند. القاء بیهوشی بیمار با میدازولام (۲ میلی‌گرم)، فنتانیل (۱۰۰ میلی‌گرم) و مورفین (۵ میلی‌گرم) شروع و سپس با ۱۰۰ میلی‌گرم پروپوفول بیهوشی القا و بیمار با ماسک (بدون لوله تراشه) نگهداری شد. ادامه بیهوشی با اکسیژن و نایتروس اکساید هرکدام با جریان ۴ میلی‌لیتر / دقیقه و پروپوفول با دوز ۱۰۰ میکروگرم / کیلوگرم / دقیقه ادامه یافت. ابتدای عمل نبض بیمار ۸۰ و فشار خون ۱۱۰/۸۰ بود. بعد از ۴۵ دقیقه به منظور افزایش عمق بیهوشی ایزوفلوران (۱/۲٪) داده شد. حین عمل درصد اشباع اکسیژن خون شریانی ۹۷٪ و دی‌اکسید کربن انتهای بازدمی ۴۶ میلی‌متر جیوه بود و ضربان قلب و فشار خون تغییرچندانی نداشتند اما در اواخر عمل ضربان قلب افزایش یافت و به حدود ۱۲۰ رسید ولی فشار خون و دمای بدن طبیعی بود، بیمار قادر به نفس کشیدن بود اما تنفس‌های سطحی داشت، فک بیمار نیز مختصری سفت شده بود. عمل حدود ۱/۵ ساعت طول کشید.

بیمار به ریکاوری منتقل و اکسیژن تراپی با ماسک ساده صورت انجام شد. بیمار رژیدیتی عضلات ماستر داشت. ضربان قلب حدود ۱۲۰ و فشار خون ۱۲۰/۸۰ و درصد اشباع اکسیژن شریانی ۹۶٪ بود. بیمار لرز داشت و پتیدین ۳۰ میلی‌گرم تزریق شد. بعد از حدود ۲۰ دقیقه مشاهده شد که بیمار با وجود لرز، دمای بدنش افزایش یافته و تاکی‌پنه نیز است. دمای بدن بیمار حدود ۳۹/۵ درجه از طریق آگزیلار افزایش یافته بود. سپس ضربان قلب به حدود ۱۴۰ رسید ولی

القاء بیهوشی بیمار با پروپوفول شروع و با اکسیژن، نیتروس اکساید، پروپوفول و ایزوفلوران ادامه یافت. بیمار بعد از اتمام عمل جراحی در ریکاوری رژیدیتی عضلات ماستر داشت. درجه حرارت مرکزی بیمار با سرعت بالا و به ۴۱ درجه سانتی‌گراد رسید. با توجه به اختلالات اسید-باز و تاکی‌کاردی، تاکی‌پنه، افزایش دی‌اکسید کربن انتهای بازدمی و عود مجدد بعد از ۳۶ ساعت در این بیمار می‌تواند علائمی مبنی بر بروز هیپرترمی بدخیم باشد. درمان با استفاده از دانترولن و درمان محافظتی انجام شد.

**نتیجه‌گیری:** با اینکه تشخیص قطعی هیپرترمی بدخیم با بیوپسی عضلات است ولی در صورت بروز علائم دال بر هیپرترمی بدخیم درمان با دانترولن و درمان‌های نگهدارنده شروع می‌شود که خود می‌تواند از شدت علائم و عوارض احتمالی جلوگیری کند. طیف وسیعی از علائم قابل انتظار است. عود مجدد علائم می‌تواند تا ۳۶ ساعت بعد بدون محرک رخ دهد.

**کلواژگان:** هیپرترمی بدخیم، ایزوفلوران، پروپوفول

### مقدمه

هیپرترمی بدخیم یک اختلال فارماکوژنتیک تهدید کننده حیات است که حمله آن به دنبال استفاده از هوشبرهای رایج مانند هالوتان، انفلوران، ایزوفلوران، دسفلوران و سووفلوران یا استفاده از شل‌کننده عضلانی دپلاریزان، سوکسینیل کولین یا هر دو آغاز می‌شود(۱).

ژن هیپرترمی بدخیم روی کروموزوم ۱۹ که محل کد شدن رهایش یون کلسیم از کانال‌های شبکه سارکوپلاسمیک عضلات اسکلتی است، قرار دارد. مواجهه با عامل تحریک کننده سبب ایجاد عدم تعادل در تنظیم کلسیم می‌شود. افزایش غلظت داخلی یون کلسیم سبب تحریک متابولیسم با دو روش مستقیم (فعال‌سازی فسفریلاز برای افزایش گلیکولیز) و غیر مستقیم (افزایش نیاز به ATP) می‌شود(۲).

بروز حملات سندرم هیپرترمی بدخیم مربوط به عوامل هوشبر بین ۱ در ۱۵۰۰۰ مورد در بچه‌ها و ۱ در ۵۰۰۰۰ مورد در بزرگسالان است. میزان بروز آن





**تصویر ۱:** بیمار مبتلا به هیپرترمی بدخیم در وضعیت نسبتاً پایدار در ریکاوری اتاق عمل مرکزی بیمارستان امام علی (ع) بجنورد



**تصویر ۲:** ریکاوری اتاق عمل مرکزی بیمارستان امام علی (ع) بجنورد، آمپول‌های دانترون همراه با ظروف سرم‌های سرد برای پاشویه، تن‌شویه، گاوژ و شستشوی مثانه برای سرد کردن مرکزی.

سایر یافته‌های آزمایشگاهی شامل سدیم مساوی ۴۹، کلسیم مساوی ۹/۳، اوره مساوی ۲۷، کراتینین مساوی ۰/۹ بود. آمیودارون به صورت بلوس و انفوزیون داده شد (۳۰۰ میلی‌گرم). حدوداً ۲ ساعت بعد از شروع حمله هیپرترمی بدخیم درجه حرارت رکتال به ۳۸.۵ کاهش یافت و سرد کردن فعال تعدیل شد.

هیچ‌گونه آریتمی مشاهده نشد. با کنترل علایم حیاتی مشخص شد درجه حرارت بیمار به ۴۱ درجه سانتی‌گراد از طریق رکتال رسیده است. هوشیاری بیمار کاهش یافت و دی‌اکسید کربن انتهای بازدمی به ۶۰ رسید. بررسی‌ها با دقت بیشتر و پایش قوی انجام شد. تشخیص احتمالی MH گذاشته شد.

اقدامات تشخیصی، درمانی و مراقبتی برای درمان هیپرترمی بدخیم آغاز شد. بلافاصله درخواست کمک شد. اکسیژن ۱۰۰٪ و سرد کردن فعال داخلی و خارجی شروع شد. بدین ترتیب که از طریق تن شویه و پاشویه و از پک یخ در محل عروق بزرگ اندام‌ها استفاده شد. سرم سالین سرد، لاواژ سرم سرد و شستشوی مثانه با سالین سرد ادامه یافت. اندازه‌گیری درجه حرارت مرکزی به صورت رکتال انجام می‌گرفت. برای حفظ برون‌ده ادراری (۲ میلی‌لیتر / کیلوگرم / ساعت) مانیتول ۲۰٪ به میزان ۳۰۰ سی‌سی و فورزماید (۲۰ میلی‌گرم) تزریق شد. سپس دانترون سدیم ۲ میلی‌گرم / کیلوگرم (۱۲۰ میلی‌گرم) رقیق و انفوزیون شد (تصویر ۲).

از بیمار نمونه خون شریانی برای بررسی گازهای خون شریانی گرفته شد.  $\text{pH}=7.15$  و دی‌اکسید کربن خون شریانی ۵۶ میلی‌متر جیوه و فشار اکسیژن شریانی ۱۷۶ میلی‌متر جیوه و  $\text{BE}=-9 \text{ mmol/L}$  بود. که یک اسیدوز تنفسی و متابولیک را نشان می‌داد. میزان پتاسیم ۴/۳ میلی‌اکی‌والان در لیتر و  $\text{CPK}=95$  بود. علت هیپرکاری ایجاد شده از نظر تنفس مجدد هوای بازدمی و تهویه ناکافی بررسی شد. سدیم بی‌کربنات ۵۰ میلی‌اکی‌والان به صورت وریدی داده شد. بیمار سوند فولی داشت و از نظر دیورز پایش می‌شد. رنگ ادرار به دلیل ماهیت عمل جراحی در مسیر ادراری نشان از هماچوری داشت و کنترل جذب و دفع انجام شد. برای ادامه حفظ برون‌ده ادراری مجدداً مانیتول ۲۰٪ (۳۰۰ میلی‌لیتر) و فورزماید (۴۰ میلی‌گرم) داده شد.



حدود ۳۰٪ بیماران MH تا سه بار بیهوشی بدون عارضه را تجربه کرده‌اند. طیفی از واکنش خفیف تا افزایش سریع دما، رژییدیتی عضلات، اسیدوز، آریتمی و مرگ می‌تواند رخ دهد. برخی واکنش‌ها با تأخیر بیشتری توأم هستند و ممکن است تا دورهٔ پس از عمل تظاهر نکنند (۵). در این بیمار با گذشت مدت زمان حدود ۴۵ دقیقه بعد از شروع ایزوفلوران علائم در ریکاوری تظاهر پیدا کردند. در سابقهٔ بیمار و تاریخچهٔ خانوادگی این بیمار موردی که نشان از بروز این اختلال باشد به دست نیامد اما ۳-۷۵٪ بیماران با هیپرترمی بدخیم اختلال ژنتیکی و جهش ژن ریانوین ندارند (۶). بنابراین به نظر می‌رسد ایجاد هیپرترمی بدخیم نه تنها با اختلال عملکرد ژنتیکی همراه است بلکه سایر عوامل نیز دخیل هستند (۷). نکتهٔ مهم این است که عود در ۲۵٪ موارد معمولاً طی ۴ تا ۸ ساعت پس از مرحلهٔ اولیه رخ می‌دهد و حتی تا ۳۶ ساعت نیز گزارش شده است (۵). در این بیمار حملهٔ مجدد حدود ۳۶ ساعت بعد آغاز شد و سایر یافته‌ها تشخیص احتمالی MH را برای این بیمار مطرح می‌نماید. از تشخیص‌های افتراقی در این زمینه می‌توان به سندرم نورولپتیک بدخیم و سپسیس و هیپوونتیلاسیون اشاره کرد. بیمار هیچ دارویی به نفع هیپرترمی بدخیم استفاده نمی‌کرد. نتایج کشت‌های آزمایشگاهی عدم وجود سپسیس را تأیید می‌کرد. راه هوایی بیمار باز بود و بیمار دیسترس تنفسی نداشت. در ضمن بیمار هیپرونتیله بود و درصد اشباع اکسیژن و فشار دی‌اکسید کربن در حد طبیعی بود ولی افزایش فشار دی‌اکسید کربن شریانی نشان از هیپرکاپنی ناشی از افزایش متابولسیم سلولی دارد (۲،۱).

اگرچه تأیید تشخیص فقط با بیوپسی عضله است ولی به دلیل عدم امکانات تشخیصی بجز چند مرکز خاص در دنیا عملاً امکان‌پذیر نیست چون در صورت تأیید تشخیص غیر ضروری است (۸). در هیپرترمی بدخیم هدف شناسایی بیماران و قطع عامل شروع کننده، کنترل حمله شامل تعدیل علائم حیاتی و پیشگیری از عوارض احتمالی و انجام اقدامات احتیاطی لازم در موارد مواجهه بعدی با عوامل خطر با دادن آگاهی لازم به بیمار و خانوادهٔ وی است (۸). در حقیقت

بیمار به تحریکات شنوایی پاسخ می‌داد. در آنالیز خون شریانی  $Ph=7/38$ ، فشار دی‌اکسید کربن خون شریانی مساوی ۴۹ میلی‌متر جیوه، فشار اکسیژن خون شریانی مساوی ۱۵۲ میلی‌متر جیوه و میزان بازهای اضافه به ۱۱ میلی‌مول / لیتر و پتاسیم به ۴/۴ میلی‌اکی‌والان در لیتر رسید. بیمار برای ادامهٔ مراقبت‌ها به بخش مراقبت‌های ویژه انتقال یافت.

بعد از گذشت ۳۶ ساعت مجدداً حملات هیپرترمی شروع شد. علائم شبیه علائم اولیه روز قبل بود به طوری که افزایش درجه حرارت تا ۴۱ درجه رکتال و فشار دی‌اکسید کربن شریانی به ۶۳ میلی‌متر جیوه رسید. دانترولن ۲ میلی‌گرم / کیلوگرم (۱۲۰ میلی‌گرم) شروع شد. تمام اقدامات حمایتی و درمانی ادامه یافت (شامل سرد کردن بیمار و اکسیژن تراپی با اکسیژن ۱۰۰٪ و با کنترل علائم حیاتی و کنترل یونوگرام و سایر آزمایش‌ها انجام شد.  $Cpk=261$  و پتاسیم مساوی ۴ میلی‌اکی‌والان بر لیتر بود. بعد از گذشت ۹۰ دقیقه علائم کنترل شد. بعد از تثبیت وضعیت بیمار وی بعد از ۳ روز منتقل بخش جراحی و سپس مرخص گردید. سابقهٔ بیمار و خانوادهٔ او بررسی شد و هیچ‌گونه سابقهٔ قبلی دال بر عوارض ناشی از بیهوشی با توجه به علل ژنتیکی بیماری کشف نشد.

## بحث

استعداد هیپرترمی بدخیم نادر است ولی بروز آن کاملاً نامشخص است. با توجه به اینکه استعداد ژنتیکی در بروز این سندرم مطرح است ولی در حیوانات نیز عوامل ناشناخته‌ای از جمله استرس (۳) که زمینهٔ ژنتیکی دارند باعث بروز این بیماری می‌شود. این اختلال یک میوپاتی تحت بالینی است که به دنبال استفاده از هوشبرهای استنشاقی و سوکسینیل کولین ایجاد می‌شود. این سندرم با سفتی عضلانی، اسیدوز متابولیک و تنفسی، افزایش ناگهانی دمای بدن، افزایش CPK، میوگلوبینوری و اختلال الکترولیتی مشخص می‌شود (۲،۴) هیچ نمای بالینی مشخصی برای MH اختصاصی نیست و تشخیص بر پایه داشتن تظاهراتی است که می‌تواند حین یک حمله اتفاق افتد. حتی تظاهرات MH در تمام بیماران مشابه نیست. در



## REFERENCES

1. Ellis F, Heffron J. **Clinical and biochemical aspects of malignant hyperpyrexia**. *Recent Adv Anaesth Analg*. 1985;15:173-207.
2. Nelson TE. **Malignant hyperthermia: a pharmaco-genetic disease of Ca<sup>++</sup> regulating proteins**. *Current mol Med*. 2002;2(4):347-69.
3. Nelson T. **Skeletal muscle sarcoplasmic reticulum in the malignant hyperthermia syndrome**. *Malignant Hyperthermia*: Springer; 1987. p. 43-78.
4. Nelson T, Flewellen E. **Current concepts. The malignant hyperthermia syndrome**. *The N E J Med*. 1983; 309(7):416-8.
5. Hines RL, Marschall K. **Stoelting's anesthesia and co-existing disease**: Elsevier Health Sciences; 2012.
6. Fill M, Coronado R, Mickelson JR, Vilven J, Ma J, Jacobson B, et al. **Abnormal ryanodine receptor channels in malignant hyperthermia**. *Biophysical Journal*. 1990; 57(3):471-
7. Kudoh A, Kikuchi A, Wakayama S, Ishihara H, Matsuki A. **Malignant hyperthermia triggered by isoflurane and suxamethonium in a patient who underwent apparently uneventful halothane anesthesia previously: a case report**. *J Anesthesia*. 1999; 13(3): 181-4.
8. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. **Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006**. *Anesth. Analg*. 2010; 110 (2): 498-507.
9. Murao K, Umegaki T, Masuzawa M, Inoue S, Nakao S, Shingu K. **[Propofol triggers a marked body temperature increase in a patient with fulminant malignant hyperthermia (MH) without inducing other symptoms of MH]**. *Masui The Japanese J Anesthesiology*. 2010; 59(1):92-6.
10. Fruen BR, Mickelson JR, Roghair TJ, Litterer LA, Louis CF. **Effects of propofol on calcium sup 2+ regulation by malignant hyperthermia- susceptible muscle membranes**. *Anesthesiology*. 1995; 82 (5): 1274-82.

شروع علائم MH در این بیمار بعد از اتمام عمل جراحی و قطع محرک اصلی (ایزوفلوران) با تشخیص به موقع و اقدامات سریع و متوالی در ریکاوری با امکانات و فراغ بال بیشتر فرصتی برای بروز علائم بیشتر و مخرب‌تر مانند اختلالات الکترولیتی و دیس-ریتمی‌های قلبی و... داده نشد.

همچنین با توجه به این که به دنبال استفاده از دانترولن در دو بار حمله به فاصله ۳۶ ساعت و فروکش کردن علائم حاکی از هیپرترمی بدخیم و بهبود علائم و نشانه‌ها تأیید دیگری بر وجود این سندرم در این بیمار است (۱، ۳ و ۹).

هیپرترمی بدخیم فقط علل ژنتیکی ندارد (۳) بلکه سایر عوامل هم در آن مؤثرند؛ بنابراین عدم وجود سابقه فامیلی این بیماری را رد نمی‌کند. به بیمار و خانواده وی آموزش‌های لازم داده شد که می‌تواند سبب پیشگیری و کاهش عوارض درآینده گردد.

با توجه به مطالعه موراثی و همکاران که تأثیر پروپوفول بر تقلید برخی علائم MH در بیمار مستعد به هیپرترمی بدخیم مانند افزایش شدید درجه حرارت بدن تا ۳۹/۹ با افزایش مختصر علائم ناشی از افزایش متابولیسم را گزارش کردند، مطابقت ندارد به دلیل اینکه در این بیمار با شروع پروپوفول و ادامه آن هیچ‌گونه علائمی تا پایان عمل ظاهر نشد و عود مجدد آن بدون حضور پروپوفول بود (۱۰). ولی با مطالعه فروئن و همکاران مبنی بر عدم تأثیر پروپوفول بر تحریک کانال‌های کلسیم گیرنده ریانودین در نتیجه عدم تحریک هیپرترمی بدخیم مطابقت دارد (۱۱).

بیمار ۱۵ روز بعد از آن برای انجام عمل تکمیلی نیاز به بیهوشی مجدد داشت. تمام تمهیدات لازم طبق پروتکل راهبردی استاندارد MH ۲۰۱۱ به کار برده شد و خوشبختانه بیمار بعد از سه روز بستری با حال عمومی خوب ترخیص گردید.