

Клинические и морфологические особенности злокачественной гипертермии: редкий случай из практики

Н.М. Аничков¹, Е.Ю. Калинина¹, З.В. Давыдова¹, Е.В. Щербакова², О.Д. Ягмуров³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Бюро судебно-медицинской экспертизы Ленинградской области, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургское бюро судебно-медицинской экспертизы, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Одним из наиболее тяжёлых осложнений современной общей анестезии является злокачественная гипертермия, фенотипически проявляющаяся гиперкапнией, синусовой тахикардией, гиперметаболизмом скелетных мышц и рабдомиолизом во время или после проведения общей анестезии с применением ингаляционных анестетиков и недеполяризующих мышечных релаксантов. Наиболее частым начальным признаком злокачественной гипертермии является неожиданный подъём концентрации CO₂ в конце выдоха. Атипичные формы данного фармакогенетического заболевания наблюдаются намного чаще, чем молниеносные (фульминантные). В России проблема злокачественной гипертермии в настоящее время остаётся не до конца решённой.

Авторами описывается случай злокачественной гипертермии у девушки 19 лет, прооперированной по поводу нарушения носового дыхания в условиях анестезии севораном. Смерть пациентки наступила через 1 ч 25 мин после окончания операции при выходе из наркоза вследствие развития клинически диагностированной злокачественной гипертермии. При судебно-медицинском вскрытии данный диагноз был подтверждён. Приводится описание морфологических изменений в скелетной мускулатуре с применением как обзорной, так и элективной гистологической окраски.

Ценность представленного наблюдения обусловлена редкостью молниеносных форм злокачественной гипертермии и высокой летальностью, сопровождающих указанные варианты патологии. Материалы данного экспертного случая демонстрируют, как грамотно и полноценно проведённое гистологическое исследование, в том числе с применением генетического тестирования, позволяет верно сформулировать диагноз и в случае необходимости аргументированно ответить на вопросы правоохранительных органов.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия; анестезия; севоран; риаинодиновые рецепторы; рабдомиолиз.

Как цитировать

Аничков Н.М., Калинина Е.Ю., Давыдова З.В., Щербакова Е.В., Ягмуров О.Д. Клинические и морфологические особенности злокачественной гипертермии: редкий случай из практики // Судебная медицина. 2022. Т. 8, № 4. С. 00–00. DOI: <https://doi.org/10.17816/fm733>

Clinical and morphological features of malignant hyperthermia: a rare case from practice

Nikolai M. Anichkov¹, Elena Yu. Kalinina¹, Zlata V. Davydova¹, Ekaterina V. Shcherbakova², Oraz D. Yagmurov³

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Bureau of Forensic Medical Examination of the Leningrad region, Saint Petersburg, Russian Federation

³ St. Petersburg Bureau of Forensic Medical Examination, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

One of the most serious complications of modern anesthesia is malignant hyperthermia, which is a pharmacogenetic disease, phenotypically manifested by skeletal muscle hypermetabolism and rhabdomyolysis during or after general anesthesia with the use of inhalation anesthetics. The most common initial sign of malignant hyperthermia is an unexpected rise in CO₂ concentration at the end of exhalation. Atypical forms of this pharmacogenetic disease are observed much more often than lightning or fulminant. In Russia, the problem of malignant hyperthermia currently remains unresolved.

We present a case of malignant hyperthermia in a 19-year-old girl who was operated on for nasal breathing disorders and received Sevoran anesthesia as support. The patient died 1 hour 25 minutes later after the end of the operation during withdrawal from anesthesia due to the development of a clinically confirmed syndrome of malignant hyperthermia. At the forensic autopsy, this diagnosis was confirmed. A description of the morphological changes in the skeletal muscles using both plain and elective histological stains is given.

The value of the presented observation is due to the rarity of lightning-fast forms of malignant hyperthermia and the high lethality accompanying these variants of pathology. The materials of this expert case demonstrate how competently and fully conducted histological examination, including with the use of genetic testing, allows you to correctly formulate a diagnosis and, if necessary, to reasonably answer questions from law enforcement agencies.

Keywords: malignant hyperthermia; anesthesia; Sevorane; ryanodine receptor; rhabdomyolysis.

To cite this article

Anichkov NM, Kalinina EYu, Davydova ZV, Shcherbakova EV, Yagmurov OD. Clinical and morphological features of malignant hyperthermia: a rare case from practice. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2022;8(4):00–00. DOI: <https://doi.org/10.17816/fm733>

Received: 11.06.2022

Accepted: 10.11.2022

Published: 30.11.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Злокачественная гипертермия (ЗГ) является фармакогенетическим расстройством метаболизма скелетных мышц, наследуемым по аутосомно-доминантному типу. В большинстве случаев мутации обнаруживаются в гене, кодирующем рианодиновые рецепторы 1-го типа (RyR1), отвечающие за высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума [1]. При наличии указанных мутаций возможны неконтролируемый выход Ca^{2+} и чрезмерная стимуляция аэробного и анаэробного гликолиза, что ведёт к респираторному и метаболическому ацидозу, изменениям проницаемости клеточной мембраны и гиперкалиемии [2, 3].

Необходимо отметить, что молниеносные, или фульминантные, формы ЗГ встречаются достаточно редко. Но существуют ещё и атипичные формы ЗГ, которые наблюдаются намного чаще. Например, ригидность жевательной мускулатуры в 1/3 случаев является проявлением ЗГ и регистрируется с частотой 1:4000–1:16 000. В 45–52% наблюдений этот синдром развивается у людей в возрасте до 19 лет. Основные клинические проявления ЗГ включают в себя гиперкапнию, синусовую тахикардию и генерализованную мышечную ригидность. Наиболее частым начальным признаком ЗГ является неожиданный подъём концентрации CO_2 в конце выдоха (ET CO_2) [4]. Золотым стандартом диагностики ЗГ является галотан-кофеиновый контрактурный тест *in vitro*, недоступный в нашей стране. Другой способ диагностики — генетический тест с определением мутаций гена *RyR1*, обладающий низкой чувствительностью. Единственный известный препарат на данный момент против ЗГ — блокатор RyR1 дантролен — успешно прошёл регистрацию в России в марте 2022 г.

Несомненный интерес представляет случай из собственной практики, когда у молодой девушки, подвергшейся несложному плановому хирургическому вмешательству, развился синдром злокачественной гипертермии.

ОПИСАНИЕ ЭКСПЕРТНОГО СЛУЧАЯ

Из обстоятельств дела

Пациентка Ю., 19 лет, поступила в хирургическое отделение с диагнозом хронического полипозного риносинусита с нарушением носового дыхания. В предоперационном периоде противопоказаний к операции выявлено не было.

Из медицинских документов. Проводилась комбинированная ингаляционная анестезия с миорелаксантами: премедикация раствором атропина сульфата и раствором фентанила (артериальное давление 136/82–122/78 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 72–86/мин, синусовый ритм, SpO₂ 98–99%). Вводная анестезия раствором пропофола, прекураризация раствором пипекурония бромид, интубация трахеи на фоне миоплегии раствором суксаметония йодида, перевод на принудительную вентиляцию лёгких в режиме IPPV (intermittent positive pressure ventilation): дыхательный объём 450 мл, частота дыханий 12/мин, отношение вдох/выдох — 1/2, положительное давление в конце выдоха 4 см вод.ст. Поддержание анестезии ингаляционным препаратом севофлюраном и раствором фентанила. Гемодинамика стабильна: артериальное давление 112/70–102/64–98/58–112/67 мм рт.ст, пульс 110–100–96–120/мин, ритм синусовый, SpO₂ (периферическая кислородная сатурация) 100%, pCO₂ (парциальное давление углекислого газа в плазме крови) 34–38–42 мм рт.ст.

09:40. Оперативное вмешательство в объёме септопластики, полипозтомидотомии левой половины полости носа, эндоскопической синусотомии левой верхнечелюстной пазухи, подслизистой вазотомии нижних носовых раковин. Оперативное вмешательство прошло без осложнений.

11:05. Заменена ловушка газоанализатора монитора. Отключена подача севофлюрана. Дыхательный контур заменён, а искусственная вентиляция лёгких продолжена по полуоткрытому контуру. Периферическая температура 37°C , мышечной ригидности и тризма жевательной мускулатуры не выявлено. Аускультативно дыхание без хрипов.

11:10. pCO_2 99 мм рт.ст., SpO_2 100%. Выявлены тризм жевательной мускулатуры, повышение периферической температуры тела до 40°C , тенденция к брадикардии. Начаты реанимационные мероприятия.

11:43. pH (водородный показатель) 6,575; pCO_2 >130 мм рт.ст., K^+ (ионы калия) 6,2 ммоль/л; восстановление деятельности сердечно-сосудистой системы.

С 12:00 отмечались эктопический ритм с переходом в стойкую асистолию, ослабление дыхания слева, pH 6,78, pCO_2 114,7 мм рт.ст., pO_2 (парциальное давление кислорода) 23 мм рт.ст., HCO_3^+ 17,1 ммоль/л, tCO_2 (общая концентрация двуокиси углерода) 21 ммоль/л, sO_2 (насыщение артериальной крови кислородом) 13%, Na^+ (ионы натрия) 134 ммоль/л, K^+ 9,0 ммоль/л, Hb (гемоглобин) 71 г/л, КФК-МВ (МВ-фракция креатинфосфокиназы) 431 Ед/л.

12:40. Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, через 1 ч 25 мин после окончания операции констатирована биологическая смерть пациентки.

Заключительный медицинский диагноз

Окончательный диагноз ЗГ был поставлен на основании клинических признаков в соответствии со шкалой, предложенной M.C. Larach в 1994 г. [6].

Основное заболевание. Искривление носовой перегородки с нарушением носового дыхания. Хронический полипозный риносинусит. Вазомоторный ринит. Операция: септопластика, полипозтомидотомия левой половины полости носа. Эндоскопическая синусотомия левой верхнечелюстной пазухи. Подслизистая вазотомия нижних носовых раковин. Синдром злокачественной гипертермии.

Осложнения. Сердечно-сосудистая недостаточность. Отёк лёгких. Отёк головного мозга.

Непосредственная причина смерти: острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Результаты судебно-медицинского вскрытия

Уже через 45 мин после констатации смерти при наружном осмотре трупа отмечены раннее появление трупных пятен в отлогих местах и задней поверхности тела, мышцы дрябловатой консистенции, ригидность скелетной мускулатуры (наиболее выраженная в икроножных мышцах) и выраженная плантарная флексия стоп. Макроскопически, кроме явлений выраженного венозного полнокровия в системе большого и малого круга кровообращения, а также отёка лёгких и головного мозга, обращали на себя внимание множественные мелкие, местами точечные очажки кровоизлияния.

Гистологическое исследование. При гистологическом исследовании во всех органах отмечалось резкое полнокровие не только в крупных сосудах, но также в артериолах и венах с развитием агрегации (сладжа) эритроцитов, явлениями

внутрисосудистого гемолиза и формированием гомогенных жёлто-бурых масс, повторявших, как слепки, очертания сосудов (рис. 1).

Кроме того, многие сосуды разного калибра в лёгких, почках, печени и головном мозге содержали массы фибрина и тромбы, а в тканях этих органов имелись мелкие диапедезные и крупные сливные кровоизлияния. В миокарде выявлены участки волнообразной деформации и фрагментации кардиомиоцитов с очагами контрактур (рис. 2).

В скелетной мускулатуре (прямая мышца живота, мышцы бедра и голени) определялись признаки рабдомиолиза: на большем протяжении отмечались исчезновение поперечной исчерченности, разволокнение, а также очаговая извитость и гомогенизация некоторых мышечных волокон. В отдельных волокнах имелись признаки некроза в виде кариорексиса и кариолизиса (рис. 3, а). При окраске с помощью реакции ГОФП (гематоксилин–основной фуксин–пикриновая кислота; метод J.T. Lie с соавт. [7]) выявлялись фуксинофильные участки сегментарно окрашенных контрактур различной протяжённости и гомогенно окрашенные мышечные волокна (рис. 3, б).

В поляризованном свете отмечалось неравномерное свечение саркоплазмы мышечных волокон, были видны тёмные поперечные полосы «пересокращения».

Генетическое исследование. Посмертно было выполнено генетическое исследование с целью выявления мутации в гене, кодирующем RyR1, однако результат теста был отрицательным.

Заключительный судебно-медицинский диагноз

На основании данных медицинских документов, результатов лабораторных исследований был сформулирован следующий судебно-медицинский диагноз.

Основное заболевание. Предрасположенность к злокачественной гипертермии (фармакогенетическое заболевание, класс МКБ-10 T88.3).

Сочетанное заболевание. Искривление носовой перегородки с нарушением дыхания (по клиническим данным). Хронический полипозный риносинусит. Воспалительно-отёчный полип левой половины полости носа с плоскоклеточной метаплазией (Б 18-18).

Операция (14.02.2018): септопластика, полипэтомия левой половины полости носа, эндоскопическая синусотомия левой верхнечелюстной пазухи, подслизистая вазотомия нижних носовых раковин (О-444-18).

Осложнения. Криз злокачественной гипертермии (по клиническим данным, резкий подъём температуры до 40°C, кислотно-основного состояния, рН 6,78, рСО₂ 34–38–42 до 114 мм рт.ст., К⁺ >9 ммоль/л): ускоренный посмертный аутолиз тканей, ригидность икроножных мышц, рабдомиолиз, выраженная плантарная флексия стоп, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (массы фибрина и множественные тромбы в сосудах разного калибра, множественные кровоизлияния в лёгких, почках, печени и головном мозге). Острая сердечная недостаточность (выраженное венозное полнокровие в системах малого и большого круга кровообращения, отёк лёгких и головного мозга).

Непосредственной причиной смерти пациентки явился синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный нами случай рассматривался в ходе комиссионной экспертизы, в состав которой были включены врачи судебно-медицинские эксперты, врач анестезиолог-реаниматолог, врач-патологоанатом.

Ценность представленного наблюдения обусловлена редкостью молниеносных форм злокачественной гипертермии и высокой летальностью, сопровождающимися указанными вариантами данного фармакогенетического заболевания.

Материалы представленного экспертного случая демонстрируют, как грамотно и полноценно проведённое гистологическое исследование, дополненное генетическим тестированием, позволяет в целях установления истины верно сформулировать диагноз и в случае необходимости аргументированно ответить на вопросы правоохранительных органов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.Ю. Калинина, Е.В. Щербакова — сбор данных; Е.Ю. Калинина, З.В. Давыдова — написание текста рукописи; Н.М. Аничков, О.Д. Ягмуров — научное редактирование текста рукописи, рассмотрение и одобрение окончательного варианта рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study had no sponsorship.

Competing interests. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest.

Authors' contribution. All of the authors read and approved the final version of the manuscript before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper examination and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work. E.Yu. Kalinina, E.V. Shcherbakova — data collection; E.Yu. Kalinina, Z.V. Davydova — drafting of the manuscript; N.M. Anichkov, O.D. Yagmurov — critical revision of the manuscript for important intellectual content, review and approval of the final version of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lawal T.A., Wires E.S., Terry N.L., et al. Preclinical model systems of ryanodine receptor 1-related myopathies and malignant hyperthermia: a comprehensive scoping review of works published 1990–2019 // Orphanet J Rare Dis. 2020. Vol. 15, N 1. P. 113. doi: 10.1186/s13023-020-01384-x
2. Gong X. Malignant hyperthermia when dantrolene is not readily available // BMC Anesthesiol. 2021. Vol. 21, N 1. P. 119. doi: 10.1186/s12871-021-01328-3
3. Yang L., Tautz T., Zhang S., et al. The current status of malignant hyperthermia // J Biomed Res. 2020. Vol. 34, N 2. P. 75–85. doi: 10.7555/JBR.33.20180089

4. Knuiman G.J., Küsters B., Eshuis L., et al. The histopathological spectrum of malignant hyperthermia and rhabdomyolysis due to RYR1 mutations // *J Neurol*. 2019. Vol. 266, N 4. P. 876–887. doi: 10.1007/s00415-019-09209-z
5. Chang L., Daly C., Miller D.M., et al. Permeabilised skeletal muscle reveals mitochondrial deficiency in malignant hyperthermia-susceptible individuals // *Br J Anaesth*. 2019. Vol. 122, N 5. P. 613–621. doi: 10.1016/j.bja.2019.02.010
6. Larach M.G., Localio A.R., Allen G.C., et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility // *Anesthesiology*. 1994. Vol. 80, N 4. P. 771–779. doi: 10.1097/00000542-199404000-00008
7. Lie J.T., Holley K.F., Kampa W.R., et al. New histochemical method for morphologic diagnosis of early stages of myocardial ischemia // *Proc Mayo Clin*. 1971. Vol. 46, N 5. P. 319–327.

REFERENCES

1. Lawal TA, Wires ES, Terry NL, et al. Preclinical model systems of ryanodine receptor 1-related myopathies and malignant hyperthermia: a comprehensive scoping review of works published 1990–2019. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):113. doi: 10.1186/s13023-020-01384-x
2. Gong X. Malignant hyperthermia when dantrolene is not readily available. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):119. doi: 10.1186/s12871-021-01328-3
3. Yang L, Tautz T, Zhang S, et al. The current status of malignant hyperthermia. *J Biomed Res*. 2020;34(2):75–85. doi: 10.7555/JBR.33.20180089
4. Knuiman GJ, Küsters B, Eshuis L, et al. The histopathological spectrum of malignant hyperthermia and rhabdomyolysis due to RYR1 mutations. *J Neurol*. 2019;266(4):876–887. doi: 10.1007/s00415-019-09209-z
5. Chang L, Daly C, Miller DM, et al. Permeabilised skeletal muscle reveals mitochondrial deficiency in malignant hyperthermia-susceptible individuals. *Br J Anaesth*. 2019;122(5):613–621. doi: 10.1016/j.bja.2019.02.010
6. Larach MG, Localio AR, Allen GC, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 1994;80(4):771–779. doi: 10.1097/00000542-199404000-00008
7. Lie JT, Holley KF, Kampa WR, et al. New histochemical method for morphologic diagnosis of early stages of myocardial ischemia. *Proc Mayo Clin*. 1971;46(5):319–327.

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS' INFO
* Давыдова Злата Вячеславовна, к.м.н.; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6673-8230 ; eLibrary SPIN: 7016-7086; e-mail: zлата.davydova@rambler.ru	* Zlata V. Davydova, MD, Cand. Sci. (Med.); address: 2, Litovskay street, Saint-Peterburg, 194100, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6673-8230 ; eLibrary SPIN: 7016-7086; e-mail: zлата.davydova@rambler.ru
Аничков Николай Мильевич, д.м.н., профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1834-7881 ; eLibrary SPIN: 5222-7003; e-mail: anichkov@bk.ru	Nikolai M. Anichkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1834-7881 ; eLibrary SPIN: 5222-7003; e-mail: anichkov@bk.ru
Калинина Елена Юрьевна, к.м.н.,	Elena Yu. Kalinina, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7077-3584 ; eLibrary SPIN: 1176-5739; e-mail: drkalinina@yandex.ru	ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7077-3584 ; eLibrary SPIN: 1176-5739; e-mail: drkalinina@yandex.ru
Щербакова Екатерина Васильевна; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3818-1535 ; eLibrary SPIN: 7685-0130; e-mail: maestrovody@mail.ru	Ekaterina V. Shcherbakova; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3818-1535 ; eLibrary SPIN: 7685-0130; e-mail: maestrovody@mail.ru
Ягмуров Ораз Джумаевич, д.м.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1822-6043 ; eLibrary SPIN: 7765-8978; e-mail oraz.yagmurov@gmail.com	Oraz D. Yagmurov, MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1822-6043 ; eLibrary SPIN: 7765-8978; e-mail oraz.yagmurov@gmail.com
* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author	

ARTICLE IN PRESS

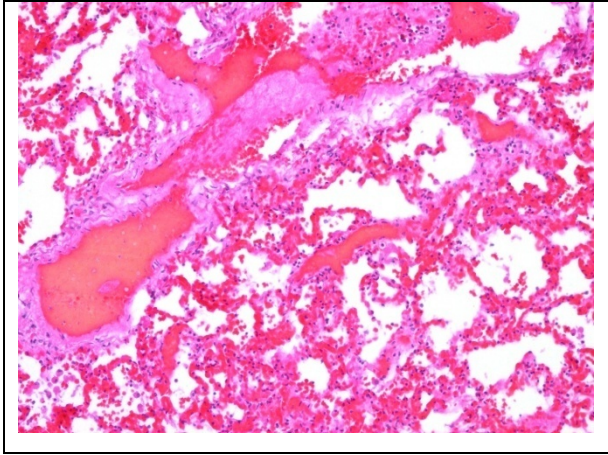


Рис. 1. Резкое полнокровие сосудистого русла с развитием сгустка и потерей очертания эритроцитов, формированием гомогенных жёлто-бурых масс (внутрисосудистый гемолиз). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Fig. 1. Massive plethora of blood vessels with the development of sludge and loss of outline of red blood cells with the formation of homogeneous yellow-brown masses (intravascular hemolysis). Hematoxylin-eosin, $\times 100$.

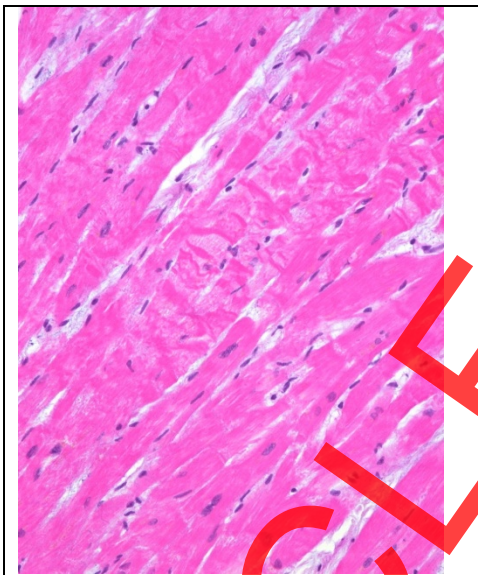


Рис. 2. Волнообразная деформация и фрагментация кардиомиоцитов с наличием участков контрактур. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Fig. 2. Wave-like deformation and fragmentation of cardiomyocytes with the presence of contracture sites. Hematoxylin-eosin, $\times 200$.

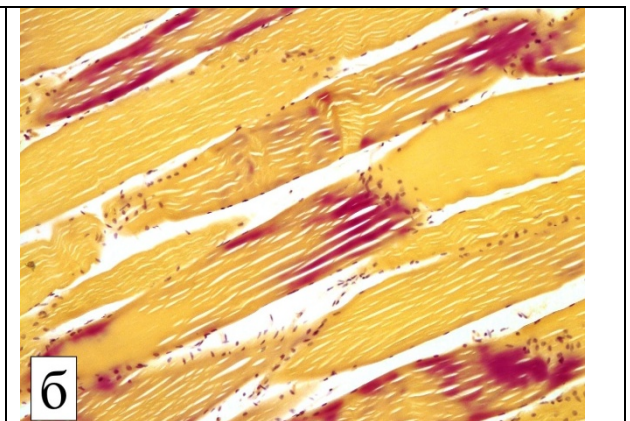


Рис. 3. Морфологическая картина рабдомиолиза при злокачественной гипертермии: *a* — исчезновение поперечной исчерченности, разволокнение, очаговая извитость, гомогенизация отдельных мышечных волокон с участками просветления (окраска гематоксилином и эозином, ×100); *b* — положительно окрашенные фуксинофильные участки (окраска ГОФП, ×100).

Fig. 3. Morphological picture of rhabdomyolysis in malignant hyperthermia: *a* — loss of cross-striation and fibrous structure, focal tortuosity, homogenization of individual muscle fibers with areas of enlightenment (Hematoxylin-eosin, ×100); *b* — positively stained fuchsinophilic areas (GOFP stain, ×100).

ARTICLE IN PRESS