



## Buone Pratiche Cliniche SIAATIP



Società Italiana di  
Partoanalgesia



PEDIATRIC ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE  
SOCIETY AND APPLIED TECHNOLOGIES

PACCCJ

Pediatric Anesthesia and  
Critical Care Journal



The Society for Ultrasound in Anaesthesia  
ITALIAN CHAPTER



## GESTIONE OSPEDALIERA DELLA SINDROME DA IPERTERMIA MALIGNA IN AMBITO PEDIATRICO



### BUONE PRATICHE CLINICHE SIAATIP - AUTORI

**Matteo Ciuffreda**, U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Emanuele Pisello**, U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Monica Caimmi**, U.O.C. Anestesia e Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Jessica Silvestri**, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

**Umberto Winga Basso**, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

**Giuseppe Castellana**, U.O.C. Otorinolaringoiatria, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Cristiano Piangatelli**, Direttore U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Andrea Pennacchi**, Direttore U.O.C. Otorinolaringoiatria, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Dario Galante**, Direttore U.O.C. Anestesia e Rianimazione, Cerignola (FG)

# Buone Pratiche Cliniche SIAATIP

SOCIETA' ITALIANA DI ANESTESIA, ANALGESIA E TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA

## **GESTIONE OSPEDALIERA DELLA SINDROME DA IPERTERMIA MALIGNA IN AMBITO PEDIATRICO**

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono condivise da:

- Società Italiana di Partoanalgesia
- Society for Ultrasound in Anaesthesia (SUA) - Italian Chapter
- Pediatric Anesthesia and Intensive Care Society and Applied Technologies (PAICSAT) – Italian Chapter
- Scuola Italiana Emergenze (S.I.E.)

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono state elaborate in modo completamente gratuito da tutti i collaboratori e senza alcun finanziamento, in completa autonomia e indipendenza, nell'esclusivo rispetto delle conoscenze scientifiche più recenti ed accreditate.

Versione 1.0 deliberata dal Consiglio Direttivo SIAATIP  
Pubblicato il 06/07/2022  
Contatti: [siaatip@gmail.com](mailto:siaatip@gmail.com); [siaatip@siaatip.it](mailto:siaatip@siaatip.it)  
Tel.: 06/92949240

## Sommario

- 1. Scopo e campo di applicazione**
- 2. Destinatari**
- 3. Definizione**
- 4. Introduzione**
- 5. Epidemiologia**
- 6. Fisiopatologia**
- 7. Manifestazioni cliniche**
- 8. Sicurezza farmacologica**
- 9. Identificazione dei soggetti a rischio MH**
  - 9.1. Anamnesi anestesiologicala
  - 9.2. Esame obiettivo
  - 9.3. Esami di laboratorio
  - 9.4. Diagnosi strumentale
- 10. Presa in carico del paziente con suscettibilità nota o sospetta per MH**
  - 10.1. Preparazione psicologica del paziente e della sua famiglia
  - 10.2. Preparazione dell'apparecchio di anestesia
  - 10.3. Monitoraggio
  - 10.4. Scorte di sala operatoria e loro accessibilità
  - 10.5. Evitare la profilassi con dantrolene sodico
  - 10.6. Scelta della tecnica anestesiologicala
- 11. Trattamento dell'Ipertermia Maligna acuta**
  - 11.1. Trattamento specifico
    - 11.1.1. *Trattamento gestionale*
    - 11.1.2. *Trattamento farmacologico: dantrolene*
  - 11.2. Trattamento sintomatico
- 12. Ipertermia Maligna nella donna gravida**
- 13. Conclusioni**

## 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente documento esamina le problematiche cliniche ed anestesologiche riguardanti la Sindrome da Ipertermia Maligna in età pediatrica, fondate sulla letteratura scientifica indicizzata e sulla casistica clinica in essere alla data di pubblicazione del presente documento. La SIAATIP ne prende atto e assume la propria posizione a riguardo emettendo il presente documento come buona pratica clinica da seguire e documento di studio e ricerca.

## 2. DESTINATARI

Il documento è destinato a Medici Specialisti ed in formazione specialistica in Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore nonché a tutto il Personale Infermieristico e Medico coinvolto nella gestione perioperatoria del paziente pediatrico.

## 3. DEFINIZIONE

L'ipertermia maligna è un'affezione genetica della muscolatura striata che si manifesta clinicamente con un grave quadro di catabolismo muscolare innescato, in soggetti predisposti detti *suscettibili*, dall'esposizione ad alcuni farmaci anestetici e/o ai bloccanti neuromuscolari depolarizzanti.

## 4. INTRODUZIONE

Il termine *Sindrome da Ipertermia Maligna* "*Malignant Hyperthermia / Hyperpirexia*" (MH) fu coniato nel 1966, anno in cui in Canada e negli Stati Uniti (Wisconsin) vennero segnalati i primi casi di decesso a seguito dell'uso di alotano e succinilcolina cloruro durante anestesia generale. Solo qualche anno prima, nel 1960, Denborough e Lowell<sup>1</sup> descrissero sulla rivista americana *Lancet* il carattere genetico di quella che verrà in seguito riconosciuta come sindrome da Ipertermia Maligna (HM).

A partire dagli anni 60', l'aumento esponenziale delle conoscenze su questa sindrome nonché della qualità del monitoraggio dei pazienti hanno permesso una sempre maggiore riduzione della mortalità, con una importante svolta a partire dal 1979<sup>2</sup>, anno dell'introduzione del dantrolene sodico, un rilassante muscolare postsinaptico in grado di ridurre l'accoppiamento eccitazione-contrazione nelle cellule muscolari.

## 5. EPIDEMIOLOGIA

Si tratta di una sindrome rara, definita dall'Istituto Superiore della Sanità - Centro Nazionale Malattie Rare come coinvolgente meno di 5 persone ogni 10.000 abitanti<sup>3</sup>, potenzialmente fatale.

L'incidenza globale di MH si colloca intorno a 1: 15.000 anestesie nella popolazione pediatrica e fra 1: 50.000 e 1: 100.000 in quella adulta. L'incidenza aumenta a 1: 5.000 se si considerano le anestesie condotte solo con alogenati e succinilcolina.

In Emilia-Romagna, Piemonte e Toscana sono state riportate incidenze oscillanti fra 1: 53.000 e 1: 178.000. Pur essendo tale sindrome più frequente in età pediatrica e nei soggetti giovani, con un picco di prevalenza tra i 10 e 20 anni e con il coinvolgimento del sesso maschile nei due terzi dei casi, il potenziale rischio si ritrova in tutte le fasce di età ed in tutti i tipi di chirurgia. Ad oggi non sono disponibili dati che correlino l'aumento dell'incidenza di MH a uno specifico gruppo etnico<sup>4</sup>.

La mortalità da Sindrome da Ipertermia Maligna ammonta, a livello internazionale, al 7%<sup>5</sup>.

## 6. FISIOPATOLOGIA

L'MH è considerata una sindrome farmacogenetica eterogenetica a carico della muscolatura striata, a trasmissione autosomica dominante e potenzialmente letale, che si manifesta in individui geneticamente predisposti in seguito ad esposizione ad alcuni anestetici inalatori alogenati (quali alotano, isoflurano, sevoflurano, desflurano ed enflurano) e bloccanti neuromuscolari depolarizzanti (succinilcolina).

L'MH è il risultato di una reazione a catena determinata da un alterato rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico della fibra muscolo-scheletrica. L'esposizione a farmaci scatenanti comporta infatti, nel

soggetto suscettibile, una prolungata apertura dei canali del calcio con conseguente aumento della concentrazione di tale ione nel citoplasma della fibrocellula muscolare. L'eccessiva concentrazione citoplasmatica di calcio determina una contrazione muscolare patologica, con conseguente aumento della produzione di calore, CO<sub>2</sub> e lattati, enorme consumo di ATP con importante calo della sua concentrazione e compromissione di tutti i processi endocellulari che richiedono energia, primi fra tutti i meccanismi che regolano la permeabilità e l'integrità di membrana<sup>5,6</sup>.

Sono stati descritti sei loci genici associati alla malattia, localizzati su diversi cromosomi (19q 13.1; 17q 11-24; 7q 21-22; 3q 13.1; 1q 32; 5p); soltanto in due di questi geni (RYR 1 e CACNA 1S) sono stati però identificati i difetti molecolari alla base della suscettibilità: nel gene RYR 1, che codifica per il canale del calcio, sono state a tutt'oggi identificate 22 mutazioni.

## 7. MANIFESTAZIONI CLINICHE

Attualmente si identificano, in relazione alla gravità del quadro clinico, tre forme cliniche di MH<sup>6</sup>:

- Forma lieve (o abortiva): è caratterizzata da segni sfumati di stimolazione metabolica, per questo la diagnosi risulta spesso difficile. Rientrano in questa forma lo spasmo dei masseteri associato o meno ad altri elementi clinici, quali ipertermia o rhabdomiolisi.
- Forma moderata: è caratterizzata da segni muscolari e metabolici più generici, con un quadro che spesso regredisce alla sospensione dei farmaci trigger e dopo la somministrazione di un'unica dose di dantrolene sodico.
- Forma fulminante: è caratterizzata da chiari segni di stimolazione metabolica e di anormale attività muscolare (acidosi, ipertermia superiore ai 38,5°C, rigidità muscolare generalizzata, marcato incremento delle concentrazioni plasmatiche di enzimi muscolari). È una forma potenzialmente fatale e richiede un immediato trattamento specifico e sintomatico.

| SEGNI PRECOCI DI MH  | SEGNI TARDIVI DI MH  | DIAGNOSI DIFFERENZIALE   |
|--|--|--|
| <p><b>Metabolismo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento inspiegabile della produzione di CO<sub>2</sub>, aumento della ventilazione al minuto durante la ventilazione spontanea, elevata end tidal CO<sub>2</sub> (etCO<sub>2</sub>)</li> <li>• Tachipnea o il disadattamento al ventilatore</li> <li>• Aumentato consumo di O<sub>2</sub></li> <li>• Acidosi mista (metabolica e respiratoria)</li> <li>• Sudorazione profusa</li> <li>• Cianosi</li> <li>• Marezatura cutanea</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iperpotassiemia, iperlattatemia, ipocalcemia</li> <li>• Ipertermia: durante una crisi di MH la temperatura corporea può aumentare di 1-2°C ogni cinque minuti, è rapidamente ingravescente e può oltrepassare i 41 °C. La febbre è un segno tardivo che si manifesta quando gli eventi metabolici superano la capacità del corpo di disperdere il calore.</li> <li>• Importante aumento dei livelli ematici di mioglobina e CPK</li> <li>• Iperpigmentazione urinaria da mioglobinuria</li> <li>• Aritmie cardiache gravi fino all'arresto cardiaco (tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare)</li> <li>• CID o coagulazione intravascolare disseminata (nella maggior parte dei casi è causa di morte)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inadeguato piano anestetico e/o analgesico</li> <li>• Infezione o Sepsi</li> <li>• Ventilazione minuto o flusso di gas freschi insufficienti</li> <li>• Malfunzionamento del ventilatore</li> <li>• Anafilassi</li> <li>• Storm adrenergico (feocromocitoma, tireotossicosi)</li> <li>• Ischemia cerebrale</li> <li>• Disordini neuromuscolari</li> <li>• Riassorbimento di CO<sub>2</sub> durante laparoscopia</li> <li>• Sindrome neurolettica maligna</li> </ul> |
| <p><b>Apparato cardiovascolare:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tachicardia inspiegabile, che può evolvere in aritmie (specialmente BEV o bigeminismo ventricolare)</li> <li>• Iperensione/ipotensione</li> </ul>   |  |  |
| <p><b>Apparato muscolo-scheletrico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigidità muscolare generalizzata e progressiva (segno caratterizzante MH ma non sempre costante)</li> <li>• Spasmo del massetere in seguito a somministrazione di succinilcolina</li> <li>• Rabbdomiolisi</li> </ul>  |  |  |

**Tabella 1.** Segni precoci e tardivi di MH e loro diagnosi differenziale<sup>12</sup>.

Tra i vari indicatori di potenziale MH in sala operatoria (vedi Tabella 1), il più sensibile risulta essere l'aumento inatteso (valore raddoppiato o triplicato rispetto a quello atteso) dell'end-tidal CO<sub>2</sub>. L'aumento della CO<sub>2</sub> può verificarsi subito o richiedere fino a 10-20 minuti. Il più specifico segno di MH è invece la rigidità muscolare corporea generalizzata. La rigidità a carico dei muscoli masseteri (MMR) può preludere alla MH, soprattutto se la prima è insorta in seguito all'utilizzo di succinilcolina e non accompagnata alla flaccidità degli arti. La MMR si verifica più frequentemente nei bambini rispetto agli adulti, e può anticipare l'ipertermia maligna nell'arco di secondi o di diversi minuti. I segni clinici di MH si presentano in circa il 10% dei casi di MMR. In caso di riscontro di MMR<sup>6</sup>, data la probabilità di rabbdomiolisi e la possibilità di una miopatia misconosciuta:

- Il paziente dovrebbe essere osservato attentamente per 12-24 ore.
- Andrebbe valutata una biopsia muscolare con esperti di MH.
- Il dosaggio di CPK plasmatica dovrebbe essere effettuato ogni 12h fino al ripristino dei suoi normali valori di concentrazione.
- La mioglobinuria dovrebbe essere diagnosticata e trattata precocemente (si verifica di solito entro 4-9 ore dalla MMR).
- il dantrolene non è raccomandato in caso di MMR isolata.

## 8. SICUREZZA FARMACOLOGICA

In base alla relazione tra farmaci ed innesco di ipertermia maligna, possiamo distinguere<sup>5,6</sup>:

- Farmaci sicuri: barbiturici, propofol, oppioidi, benzodiazepine, droperidolo, protossido di azoto, ketamina, anestetici locali aminoesterici, miorellassanti competitivi (tutti), alfa e beta bloccanti, catecolamine.
- Farmaci trigger: vapori alogenati, succinilcolina.
- Farmaci sconsigliati: fenotiazine, aloperidolo (storicamente considerati farmaci trigger, se ne sconsiglia l'uso in pazienti sospetti per ipertermia maligna).

È fondamentale evitare l'esposizione di soggetti suscettibili per MH a farmaci trigger. Dato che la MH è una sindrome farmacogenetica a trasmissione autosomica dominante, tutti i componenti della famiglia di un individuo che ha sviluppato una crisi di MH o che ne è risultato suscettibile dai test devono essere considerati a rischio finché non sia possibile dimostrare il contrario. È bene ricordare come precedenti anestesi generali in cui non si sia sviluppata la MH non mettano al sicuro dal rischio di successivi episodi di MH<sup>12</sup>.

## 9. IDENTIFICAZIONE DEI SOGGETTI A RISCHIO MH

### 9.1. ANAMNESI ANESTESIOLOGICA

Un'anamnesi specifica ha lo scopo di mettere in evidenza:

- episodi certi o sospetti di MH
- morti peri-anestetiche inspiegabili nei consanguinei<sup>5</sup>
- precedenti reazioni avverse all'anestesia sospette per MH (comprese le anestesi odontoiatriche)
- precedenti complicanze nel post-operatorio riconducibili a MH
- rhabdomiolisi dopo sforzi
- storia personale di crampi intensi e frequenti
- affezioni neuromuscolari note o sospettabili

Particolare attenzione deve essere inoltre posta alla comparsa di ipercromia urinaria e febbre elevata inspiegabile in seguito ad anestesi. La piena collaborazione dei genitori nella raccolta anamnestica è essenziale, così come è cruciale un'attenta anamnesi familiare.

### 9.2. ESAME OBIETTIVO

Non esistono segni clinici obiettivi correlati in maniera statisticamente significativa con la suscettibilità all'ipertermia maligna. La presenza di segni e sintomi indicativi di una malattia neuromuscolare debbono essere attentamente valutati poiché in alcune miopatie (distrofie muscolari, miotonie, miopatie metaboliche) sono descritte reazioni avverse riferibili ad ipertermia maligna<sup>5</sup>. Episodi di MH possono quindi verificarsi in bambini con patologie muscolari ereditarie come la King-Denborough Syndrome, la distrofia muscolare di Duchenne, la Miotonia Congenita, la Miopatia di Evans, la miopatia congenita Central Core Disease e Multimincore Disease (in queste ultime sono state individuate mutazioni nel gene RYR1).

### 9.3. ESAMI DI LABORATORIO

Nessun esame ematochimico di routine fornisce informazioni sulla suscettibilità alla MH in maniera specifica, sebbene in alcuni gruppi familiari elevate concentrazioni plasmatiche di CPK si associno ad una suscettibilità a MH. Il dosaggio plasmatico della CPK è pertanto raccomandabile prima di un'anestesia generale al fine di individuare alterazioni muscolari meritevoli di approfondimento (anche alla luce dei dati anamnestici disponibili) che possano condizionare la scelta della tecnica anestesiologica. L'anestesia generale per interventi in regime d'urgenza/emergenza in soggetti con elevati livelli di CPK dovrebbe essere infatti condotta evitando l'impiego di farmaci trigger<sup>6</sup>. Una valutazione neurologica completa, volta a stabilire la

suscettibilità all' ipertermia maligna, è indicata in tutti i soggetti con dosaggio di CPK cronicamente elevato una volta escluse le principali cause di tale quadro laboratoristico.

#### 9.4. DIAGNOSI STRUMENTALE

Il test di riferimento per la diagnosi di suscettibilità ad ipertermia maligna è rappresentato dal Test di stimolazione in Vitro con Alotano e Caffaina (IVCT: In Vitro Contracture Test). Il Test si esegue su strisce di muscolo prelevate dal quadricipite attraverso biopsia eseguita in anestesia loco-regionale. Durante il Test la fibra muscolare viene stirata a 2000 mg e successivamente stimolata e stabilizzata ad una frequenza pari a 0.2 Hz; si procede quindi alla somministrazione di una soluzione crescente di caffeina ed alotano. La positività al test, e quindi la diagnosi di suscettibilità all'MH, è determinata in base all'incremento della tensione di base del muscolo testato, misurato da un trasduttore isometrico. I pazienti possono essere classificati come:

- suscettibili (MHS), se il muscolo risponde al test con un incremento della tensione di base uguale o maggiore di 0,2g (2mN).
- non suscettibili (MHN), quando non si registrano incrementi della tensione di base del muscolo uguali o maggiori di 0,2g (2mN).
- equivoci (MHEc-MHEh) se il test è positivo soltanto all'alotano o alla caffeina.

Il test ha una specificità del 93,6% ed una sensibilità del 99% ed è pertanto ritenuto altamente affidabile<sup>5,6</sup>. Poiché nella MH possono essere coinvolte mutazioni multiple, il test genetico ha una sensibilità limitata (circa il 30%), ma è piuttosto specifico; i pazienti nei quali viene identificata una mutazione al test genetico non richiedono il test di contrazione caffeina-alotano come conferma.

## 10. PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON SUSCETTIBILITÀ NOTA O SOSPETTA PER MH

### 10.1. PREPARAZIONE PSICOLOGICA DEL PAZIENTE E DELLA SUA FAMIGLIA

È fondamentale evitare qualunque forma di stress a carico del paziente, poiché potrebbe abbassare la soglia di risposta del soggetto predisposto agli agenti trigger agendo di fatto come fattore favorente lo scatenamento di una crisi acuta. Paziente e genitori andrebbero rassicurati sulla piena comprensione del problema, sulla sicurezza della narcosi e sulla disponibilità di farmaci specifici per il trattamento eventuale di una MH. È sempre raccomandabile una premedicazione mediante benzodiazepine e/o analgesici narcotici<sup>5</sup>.

### 10.2. PREPARAZIONE DELL'APPARECCHIO DI ANESTESIA

L'obiettivo principale di una corretta preparazione dell'apparecchio d'anestesia in caso di sospetta o accertata suscettibilità a MH è la riduzione massimale della concentrazione di vapori anestetici trigger all'interno del circuito di respirazione. Dalla letteratura non emergono dettagli su quale sia la concentrazione minima di vapore anestetico trigger necessaria per innescare una crisi di MH<sup>7,8,9</sup>. L'apparecchio di anestesia può essere decontaminato dal vapore anestetico facendo riferimento alle indicazioni riportate sulle relative schede tecniche (vedi Tabella 2.) Il personale infermieristico dovrebbe essere istruito e formato sulla corretta procedura per la decontaminazione della macchina d'anestesia.



Table 2 Study recommendations for preparing anaesthesia machines for MH-susceptible patients and manufacturers' instructions. #Recommended preparation time according to manufacturers' instructions. ## with ABS™, Advanced Breathing System; D, desflurane; S, sevoflurane; I, isoflurane; PT, preparation time; VA, volatile anaesthetics; VF, ventilatory frequency.

| Company           | Type (reference)                   | Washout profile (VA) | Preparation time at fresh gas flow of 10 L min <sup>-1</sup> (min) | Preparation time at maximum fresh gas flow (min) | Vaporiser  | Breathing circuit | Carbon dioxide canister; absorbent | Special instructions  | Activated charcoal filter investigation |
|-------------------|------------------------------------|----------------------|--|--|------------|-------------------|------------------------------------|---|---|
| GE Healthcare     | Ohmeda Excel 210 <sup>27,28</sup>  | I; H                 | 7  |  | Remove     | New               | New absorbent                      | Replace ventilator, bellows, and tubing   | No                                      |
| GE Healthcare     | Ohmeda Modulus I <sup>29</sup>     | I; H                 | 5  |  | Remove     | New               | No change                          | Avoid previously used ventilator  | No                                      |
| GE Healthcare     | Ohmeda Modulus II <sup>30</sup>    | H                    | 15   |  | Remove     | New               | New absorbent                      | No reference to ventilator  | No                                      |
| GE Healthcare     | Datex Ohmeda AS/3 <sup>31</sup>    | I                    | <30 (PT to reach 2 ppm)  |  | Remove     | New               | New absorbent                      | Ventilator VT 1l; VF 10 bpm; I:E 1:2  | No                                      |
| GE Healthcare     | Aestiva <sup>32-34</sup>           | D; S; I              | 51 (S)<br>71 (D)   | 28 (S)##<br>35 (D)##<br>31 (I)##                 | Remove     | New               | New absorbent                      | Ventilator VT 500-700 ml; VF 10-12 bpm with ABS   | Yes                                     |
| GE Healthcare     | Aisys <sup>32-34</sup>             | D; S; I              | 55 (S)<br>69 (D)   | 13 (S)##<br>22 (D)##<br>11 (I)##                 | Remove     | New               | New absorbent                      | Ventilator VT 500-700 ml; VF 10-12 bpm with ABS   | Yes                                     |
| GE Healthcare     | Avance, Amingo <sup>32,35,36</sup> | S                    | 22 (S)   | 15 (D)##<br>5-37 (S)##<br>3 (I)##                | Remove     | New               | New absorbent                      | Ventilator VT 500-600 ml; VF 15 bpm with ABS  | Yes                                     |
| Dräger            | Narkomed GS <sup>37</sup>          | S                    | 18   |  | Remove     | New               | New absorbent                      | Ventilator VT 600 ml; VF 10 bpm; I:E 1:2  | Yes                                     |
| Dräger            | Primus <sup>28,35,38</sup>         | S; I                 | 74 (S)<br>12-70 (I)  | 42 (S)<br>52 (I)                                 | Remove     | New               | New absorbent                      | Ventilator VT 500 ml; VF 15 bpm   | No                                      |
|                   | Primus <sup>39</sup>               | D; S                 |  | 3  | Remove     | New               | New absorbent                      | Initial flush 90 s without vaporiser and additional 10 min flush between removal and replacement (including ventilator diaphragm) | Yes                                     |
| Dräger            | Apollo/Aestiva <sup>40</sup>       | D; S; I              | 53/27 (D)<br>46/48 (S)<br>84/54 (I)                                |  | Remove     | New               | New absorbent                      | Replace with autoclaved ventilator diaphragm and integrated breathing system  | Yes                                     |
| Dräger            | Fabius <sup>37</sup>               | S                    | 104  |  | Remove     | New               | New absorbent                      | Ventilator VT 600 ml; VF 10 bpm; I:E 1:2  | Yes                                     |
| Dräger            | Fabius GS <sup>27,41</sup>         | I                    | 50   |  | Remove     | New               | New absorbent                      | Ventilator VT 500 ml; VF 15 bpm; replace with autoclaved ventilator diaphragm and tubing  | No                                      |
| Dräger            | Fabius CE <sup>41</sup>            | S                    | 22   |  | Remove     | New               | New absorbent                      | Ventilator VT 500 ml; VF 15 bpm   | No                                      |
| Dräger            | Zeus <sup>35,42,43</sup>           | D; S; I              | 36-85  | 16-34  | Remove     | New               | New absorbent                      | Ventilator VT 500 ml; VF 15 bpm   | Yes                                     |
| Dräger            | Perseus <sup>35</sup>              | S; I                 |  | 14   | Remove     | New               | New absorbent                      | Ventilator VT 500 ml; VF 15 bpm   | No                                      |
| Siemens           | Kion <sup>27</sup>                 | I; H                 | 23-25 (PT to reach 10 ppm)   |  | Remove/off | New               | Exclude                            | Ventilator VT 500 ml; VF 15 bpm; PEEP 0   | No                                      |
| Maquet            | Flow- <sup>35</sup>                | S                    |  | 48 (120)*  | Remove     | New               | New absorbent                      | Ventilator VT 500 ml; VF 15 bpm   | No                                      |
| Air Liquide       | Felix <sup>35</sup>                | S                    |  | 144  | Remove     | New               | New absorbent                      | Ventilator VT 500 ml; VF 15 bpm   | No                                      |
| Heinen Löwenstein | Leon <sup>35</sup>                 | S                    |  | 112  | Remove     | New               | New absorbent                      | Ventilator VT 500 ml; VF 15 bpm   | No                                      |

**Tabella 2.** Indicazioni da scheda tecnica sulla decontaminazione di ventilatori da anestesia dei brand più diffusi<sup>13</sup>.

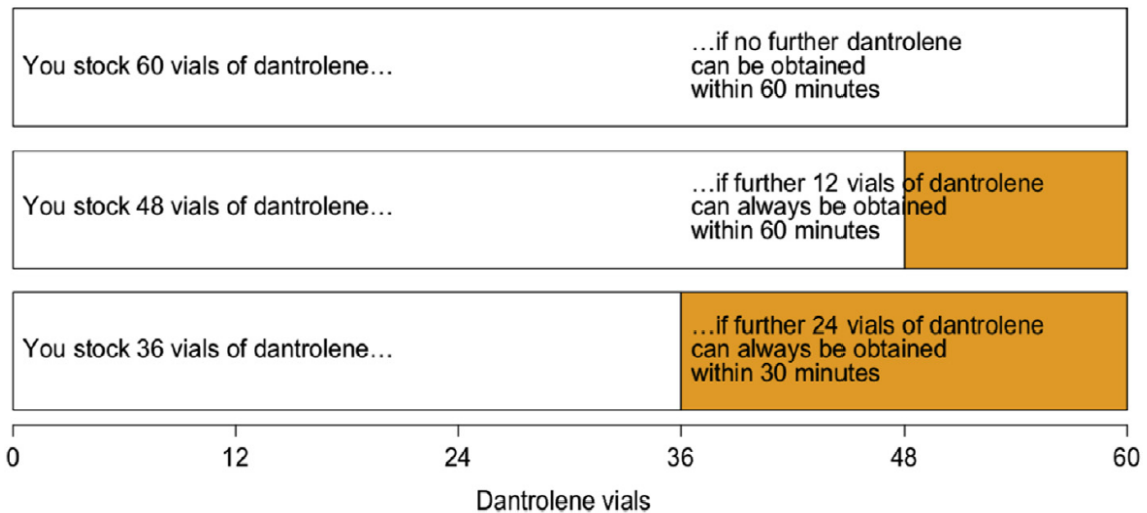
### 10.3. MONITORAGGIO

Andrà predisposto un monitoraggio completo del paziente comprendente EtCO<sub>2</sub>, ECG, pressione arteriosa, temperatura (esofagea, timpanica o vescicale), SpO<sub>2</sub> ed esami di laboratorio seriati (CPK, elettroliti etc.)<sup>4,5,6</sup>.

### 10.4. SCORTE DI SALA OPERATORIA E LORO ACCESSIBILITÀ

In sala operatoria dovranno essere presenti tutti i farmaci necessari al trattamento di un'eventuale crisi di MH, in particolar modo si dovranno garantire la presenza e la rapida disponibilità all'uso di:

- Un'adeguata scorta di dantrolene sodico iniettabile e di flaconi di acqua sterile con cui diluirlo. La scorta consigliata dalla letteratura internazionale per il trattamento completo della crisi va da 36 a 60 unità di dantrolene a seconda della possibilità, per la struttura, di ottenere ulteriore dantrolene entro 30 o 60 minuti (Figura 1.)<sup>18</sup>.



**Figura 1.** Scorta di dantrolene consigliata in centri dove sono impiegati farmaci trigger per MH.

Il quantitativo necessario per la dose di attacco (2-2,5 mg/Kg) deve essere immediatamente disponibile (ovvero entro 5 minuti dal riconoscimento di una crisi di MH) per consentire un tempestivo trattamento<sup>5,6,18</sup>.

Se la scorta di dantrolene è già stata utilizzata per trattare una MH, è raccomandabile non utilizzare nuovamente farmaci trigger in elezione finché tale scorta non è stata ripristinata<sup>18</sup>.

- Tutti i farmaci sintomatici necessari al trattamento di una eventuale crisi (insulina, antiaritmici, bicarbonato di sodio 8.4%, calcio cloruro, furosemide, mannitolo, cortisonici, beta bloccanti, etc.)<sup>5,6</sup>.
- Soluzioni glucosate ed elettrolitiche raffreddate a 4-5 °C e di mezzi per il raffreddamento di superficie<sup>4,5,6</sup>.
- Provette per esami ematochimici serati (CPK, LDH, elettroliti, mioglobina, quadro coagulativo etc.)

#### 10.5. EVITARE LA PROFILASSI CON DANTROLENE SODICO

La profilassi con dantrolene sodico nei bambini va evitata<sup>4,5,6</sup>.

#### 10.6. SCELTA DELLA TECNICA ANESTESIOLOGICA

È raccomandato effettuare un'anestesia totalmente endovenosa (TIVA), prestando la massima attenzione ad evitare l'impiego di farmaci trigger (alogenati, succinilcolina) e/o quelli sconsigliati (fenotiazine aloperidolo)<sup>5,6,10</sup>. Dove possibile, preferire tecniche di anestesia loco-regionale. Pazienti suscettibili di MH che si sottopongono a chirurgia ambulatoriale possono essere dimessi nello stesso giorno purché non si siano verificate problematiche anestesiologiche e non sia stato somministrato dantrolene sodico. Si suggerisce una permanenza di minimo 4 ore in sala risveglio<sup>6</sup>, possibilmente in presenza dei genitori.

### 11. TRATTAMENTO DELL'IPERTERMIA MALIGNA ACUTA

Una volta innescata, la crisi di MH progredisce in tempi rapidissimi (dai 15 ai 60 minuti) fino al decesso del paziente. Per questo è essenziale che l'anestesista ed il personale infermieristico siano in grado di riconoscere i segni di MH al loro primo insorgere e di mettere subito in atto tutte le azioni necessarie (vedi Tabella 3.)<sup>5,6,12,18</sup>.

| AZIONE   | FIGURA PROFESSIONALE                          |
|--|---|
| 1. Chiamare aiuto  | Infermiere                                    |
| 2. Sospendere immediatamente la somministrazione di agenti trigger cambiando tipo di anestesia ed avvisando il chirurgo di terminare o sospendere l'intervento.          | Medico  |
| 3. Decontaminare il ventilatore seguendo le indicazioni riportate in scheda tecnica. Se possibile, sostituire l'apparecchio di anestesia con un altro già decontaminato. | Infermiere                                    |
| 4. Effettuare manovre strumentali e somministrare farmaci  | Medico, Infermiere<br>(su indicazione medica) |

**Tabella 3.** Trattamento immediato dell'Ipertermia Maligna. Azioni e figure professionali coinvolte.

### 11.1. TRATTAMENTO SPECIFICO

#### 11.1.1. TRATTAMENTO GESTIONALE

- Chiedere immediatamente aiuto.
- Sospendere l'erogazione di anestetici volatili e/o di succinilcolina, convertire immediatamente l'anestesia in TIVA.
- Avvisare il chirurgo di terminare o sospendere l'intervento.
- Scollegare il paziente ed avviare la decontaminazione del ventilatore seguendo le informazioni riportate sulla specifica scheda tecnica. Se possibile sostituire direttamente l'intero apparecchio di anestesia con un altro decontaminato e privo di vaporizzatore.
- Iperventilare il paziente, mediante un circuito non contaminato, con O<sub>2</sub> al 100 % aumentando frequenza e volume minuto fino ad ottenere la normocapnia.
- Dosare la CPK plasmatica ogni 12 ore fino alla sua normalizzazione.
- Provvedere al ricovero del paziente in terapia intensiva per almeno 24/36 ore. Recrudescenze di possono verificarsi in circa il 25% dei casi di MH.

#### 11.1.2. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO: DANTROLENE

- Somministrare immediatamente dantrolene sodico e.v. (evidenza GRADE 1a) ad un dosaggio di 2-2,5 mg/Kg di peso reale (evidenza GRADE 1c), fino ad un massimo di 300mg come dose iniziale (evidenza GRADE 1c).
- Se necessario, ripetere la somministrazione dopo 10 minuti (o appena possibile se la somministrazione stessa richiede più di 10 minuti), sino ad un massimo di 10 mg/Kg, finché i segni di MH non regrediscono (evidenza GRADE 1c).
- In caso di recrudescenza di MH, ripetere la somministrazione di dantrolene (evidenza GRADE 1c).
- La scheda tecnica del dantrolene prevede dosaggi da 1 fino a un massimo di 10 mg/kg; può essere necessario superare la dose massimale (evidenza GRADE 1c).

- Interrompere la somministrazione di dantrolene una volta raggiunta una PaCO<sub>2</sub> inferiore a 45 mmHg (con una normale ventilazione-minuto) e con una temperatura corporea ad andamento decrescente (evidenza GRADE 1c).
- In caso di risoluzione di MH dopo dose di carico di dantrolene, l'infusione continua non dovrebbe essere intrapresa di routine (evidenza GRADE 1c).

### 11.2. TRATTAMENTO SINTOMATICO

- Contrastare l'ipertemia somministrando soluzioni fredde (cristalloidi senza calcio a 4-5°C - da tenere sempre pronti in frigo) per via endovenosa ed endocavitaria; praticare raffreddamento di superficie (impacchi con ghiaccio e/o asciugamani bagnati e freddi a livello inguinale ed ascellare) interrompendo il trattamento una volta raggiunti i 38°C ed evitando di provocare vasocostrizione periferica, la quale danneggerebbe ulteriormente il metabolismo muscolare ed ostacolerebbe il raffreddamento stesso.
- Contrastare l'acidosi adeguando la ventilazione al fine di mantenere la normocapnia. Somministrare bicarbonato di sodio (1-2 mEq/Kg) se ph < 7.2. Proseguire il trattamento sulla guida dell'emogasanalisi, evitando l'eccesso di correzione.
- Contrastare l'iperkaliemia somministrando insulina rapida 0.1 UI/Kg + 1 mL/Kg di glucosio 50% (l'effetto si somma a quello dell'alcalinizzazione) e calcio cloruro 10 mg/Kg e.v. fino al raggiungimento dei valori normali di calcio ionizzato plasmatico.
- Mantenere una diuresi > 2 ml/Kg/h somministrando furosemide 0.5-1 mg/Kg + infusione continua a cominciare da 1 mg/kg/h e/o Mannitolo 1 g/Kg. Aumentare consensualmente la somministrazione di cristalloidi.
- Contrastare le aritmie cardiache che non recedono dopo il trattamento specifico con dantrolene e la correzione di acidosi ed iperkaliemia (facendo attenzione allo stato emodinamico). Utile può essere il controllo delle aritmie con amiodarone od anestetici locali amidici (lidocaina)<sup>11</sup>. Ricorrere ai beta-bloccanti in caso di tachicardia persistente. NON somministrare beta-bloccanti per via endovenosa sotto i 2 anni di età a causa degli importanti effetti inotropi negativi e vasodilatatori periferici.  
NON utilizzare calcio-antagonisti in concomitanza con l'uso di dantrolene: possono determinare una riduzione della performance cardiaca. Nei bambini sotto i 3 anni, l'utilizzo di calcio antagonisti si accompagna inoltre ad elevato rischio di dissociazione elettromeccanica<sup>16</sup>.

| FARMACO                     | BOLO EV                       | INFUSIONE              | DETTAGLI  |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------------|---|
| <b>Adenosina</b>            | 0,1-0,2 mg/kg<br>ogni 5 min   |                        | Dose max 5 mg se età < 1<br>anno. 15 mg se età > 1<br>anno.   |
| <b>Amiodarone</b>           | 3-5 mg/kg<br>in 30 min        | 10-15<br>mg/kg/die     | Se neonato o lattante,<br>somministrare solo se<br>funzionalità del ventricolo sx<br>è depressa. Preferire<br>somministrazione in vaso<br>centrale. |
| <b>Digossina</b>            | 20-35 gamma/kg                |                        |   |
| <b>Flecainide</b>           | 1-2 mg/kg<br>in 20 min        | 0,1-0,2<br>mg/kg/h     | Se neonato o lattante,<br>somministrare solo con<br>frazione d'eiezione sx<br>normale.  |
| <b>Lidocaina</b>            | 1-2 mg/kg<br>in 5 min         | 0,02-0,05<br>mg/kg/min |   |
| <b>Magnesio<br/>solfato</b> | 3-10 mg/kg<br>in 5 min        | 1-15<br>mg/kg/h        |   |
| <b>Propafenone</b>          | 1,5-2 mg/kg<br>in 10 min      | 10<br>mg/kg/die        | Se neonato o lattante,<br>somministrare solo con<br>frazione d'eiezione sx<br>normale.  |
| <b>Esmololo</b>             | 100-500 gamma/kg<br>in 1 min  | 50-300<br>gamma/kg/min |   |
| <b>Labetalolo</b>           | 0,2-1 mg/kg<br>in 5 min       | 0,25-3<br>mg/kg/h      |   |
| <b>Propranololo</b>         | 0,01-0,025 mg/kg<br>in 10 min |                        |   |

**Tabella 4.:** Dosaggio dei principali farmaci antiaritmici in età pediatrica<sup>16,17</sup>.

- Somministrare, se necessario, steroidi quali idrocortisone (30 mg/Kg), desametasone (1,5-2 mg/Kg) o metilprednisolone (30 mg/Kg).
- Trattare l'eventuale CID.
- Evitare la somministrazione di potassio per via parenterale.

## 12. IPERTEMIA MALIGNA NELLA DONNA GRAVIDA

Nella donna gravida il problema dell'ipertermia maligna può riguardare tanto la madre quanto il feto; la suscettibilità a MH, anche solo sospetta, può infatti coinvolgere esclusivamente il feto (in caso il padre abbia sospetto o suscettibilità per MH), la madre od entrambi (in caso la madre abbia sospetto o suscettibilità per MH). In caso di donna gravida o di feto con suscettibilità a MH anche solo sospetta, è raccomandabile (livello di consenso molto elevato)<sup>15</sup>:

- Pianificare opportunamente il piano anestesiológico prima del parto.
- Avvisare il team anestesiológico con adeguato anticipo (ovvero non appena la donna entra in sala travaglio o non appena viene programmato un intervento chirurgico non ostetrico) al fine di permettere, in caso di parto cesareo, l'erogazione di un'anestesia trigger-free.
- Considerare un'analgesia epidurale precoce durante il travaglio, al fine di poterla convertire rapidamente in un'anestesia epidurale in caso di cesareo d'urgenza.
- Per il parto cesareo, preferire un'anestesia neuroassiale tranne in caso di precise indicazioni di chirurgia ostetrica o di controindicazioni alla procedura.
- Valutare la possibilità di integrare l'anestesia neuroassiale con farmaci endovenosi tipicamente impiegati in questo contesto.
- Se necessaria un'anestesia generale:
  - Garantire la supervisione di un anestesista esperto.
  - L'utilizzo di succinilcolina e/o di vapori alogenati è controindicato e deve essere evitato.
  - Utilizzare farmaci non trigger quali propofol, barbiturici, ketamina, etomidate ed oppioidi.
  - Impiegare bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, preferibilmente rocuronio al dosaggio di 1mg/kg di peso ideale. Tenere in pronta disposizione sugammadex 16 mg/kg.
  - Utilizzare la combinazione di farmaci non trigger con la quale si ha più dimestichezza.
  -

### 13. CONCLUSIONI

La Sindrome da Ipertermia Maligna è una sindrome rara e potenzialmente fatale che coinvolge più spesso pazienti in età pediatrica, dovuta all'esposizione a farmaci trigger somministrati durante anestesia generale in soggetti geneticamente predisposti. Negli ultimi anni è stata evidenziata la possibilità di prevenirla l'insorgenza grazie al miglioramento della preparazione di tutta l'equipe di anestesia e sala operatoria, nonché delle condizioni organizzative. Le linee guida nazionali ed internazionali sottolineano la necessità di preparare il personale sanitario alla possibile insorgenza della sindrome nei soggetti predisposti (comprese le donne gravide), in quanto non sempre è possibile individuare gli utenti a rischio. Si ricorda come l'organizzazione della sala operatoria (apparecchi di anestesia, componenti di ricambio del ventilatore, farmaci per il trattamento immediato e sintomatico) debba rispondere nel migliore dei modi e con rapidità all'evento, poiché una volta innescata, la crisi di MH progredisce in tempi rapidissimi fino al decesso. Ogni centro dovrebbe pertanto dotarsi di un apposito protocollo di gestione ben visibile e di una segnaletica coerente con l'organizzazione della sala operatoria. Un'adeguata formazione dell'intera equipe di sala, che comprenda anche frequenti re-training in considerazione della rarità e della pericolosità della MH, risulta essere fondamentale per abbattere complicità e mortalità.

### BIBLIOGRAFIA

1. Denborough MA, Lovell RRH. Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 2(45), 1960
2. Rosemberg H, Dsavls M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant Hyperthermia, *Orphanet J Rare Dis.* 2007; Apr; 24; 2:21
3. Taruscio D. Le malattie rare. In: *Malattie rare in età pediatrica.* Istituto Superiore Sanità. [Online] 2014. Available from [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr).
4. James D, Pollock N, Rosemberg H, Davis M. Malignant hyperthermia. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2007; 21(2).
5. Accorsi A, Brancadoro V, Carsana A, Cozzolino S, Di martino A, Fortunato G et al. Raccomandazioni in tema di Ipertermia Maligna. Gruppo di studio SIAARTI per la sicurezza in Anestesia e Terapia Intensiva. *Minerva Anest* 1997 Sep;63(9):279-85
6. Linee guida Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS)
7. Chang C, Scher R. Malignant hyperthermia and the otolaryngologist. *Ear Nose Throat J.* 2003 Jun; 82(6): 433-6.
8. Wappler F. Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible patients: when are they really clean? *Anesthesiology.* 2011 Aug; 2(115): 434-5.
9. Kugler Y, Russell W. Speeding dantrolene preparation for treating malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care.* 2011 Jan; 39(1): 84-8.
10. Anderson-Pompa K, Foster A, Parker L, Wilks L, Cheek D, Mill T, et al. Genetics and susceptibility to malignant hyperthermia. *Crit Care Nurse.* 2008 Dec; 6(28): 32-69
11. Meyer-Szary, Jaroslaw et al. Outcomes associated with lidocaine and amiodarone administration in pediatric in-hospital cardiac arrest. *Cardiology journal* vol. 28,5 (2021): 783-785. doi:10.5603/CJ.a2021.0077
12. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MM, Urwyler A, Wappler F; European Malignant Hyperthermia Group. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth.* 2010 Oct;105(4):417-20. doi: 10.1093/bja/aeq243. PMID: 20837722.
13. Ruffert H, Bastian B, Bendixen D, Girard T, Heiderich S, Hellblom A, Hopkins PM, Johannsen S, Snoeck MM, Urwyler A, Glahn KPE; European Malignant Hyperthermia Group. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth.* 2021 Jan;126(1):120-130. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.029. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33131754.
14. Hopkins P. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *British Journal of Anaesthesia.* 2011 May 30; 107(1): 48-56.
15. European Malignant Hyperthermia Group (EMHG), Malignant hyperthermia during pregnancy, <https://www.emhg.org/recommendations-1/mh-during-pregnancy>
16. Paladini R, Il trattamento di urgenza delle aritmie in età pediatrica, *Quaderni ACP (Associazione Culturale Pediatri)*, settembre-ottobre 2017 / Vol. 24 n. 5. ISSN 2039-1374.
17. UMass Chan Medical School, Barb Maas Pharm. D. Pediatric Guidelines for IV Medication Administration. Version 9/28/2008. <https://www.umassmed.edu/globalassets/anesthesiology/files/resources/2016-resources/pediatric-guidelines-for-medications.pdf>
18. Klaus P.E. Glahn, Diana Bendixen, Thierry Girard, Philip M. Hopkins, Stephan Johannsen, Henrik Ruffert, Marc M. Snoeck, Albert Urwyler, Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines, *British Journal of Anaesthesia*, Volume 125, Issue 2, 2020, Pages 133-140, ISSN 0007-0912, <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020>.