

TĂNG THÂN NHIỆT ÁC TÍNH

(MALIGNANT HYPERTHERMIA)

P.M. Hopkins

Khoa nghiên cứu về tăng thân nhiệt ác tính, Đơn vị giảng dạy về gây mê của Anh, Bệnh viện của trường Đại Học St. James, Leeds LS9 7TF

Lược dịch từ Current Anaesthesia & Critical care (2008) 19, 22-33

*Người dịch : Nguyễn Thị Thanh**

Tóm tắt

Tăng thân nhiệt ác tính (TTNAT) được nhận biết lần đầu tiên cách nay gần 50 năm như một rối loạn gen liên quan với thuốc có tiềm năng gây tử vong¹. Bất thường được xác định là cơ vân, đặc biệt là cơ chế điều hòa nội môi ion calcium trong tương bào cơ. Gen chủ yếu liên quan là RYR1, mã hóa kênh phóng thích calci của hệ võng nội bào của tương bào cơ vân., nhưng di truyền của TTNAT tương đối phức tạp, với hơn 100 đột biến gen trong RYR1 và với một số ít trường hợp không có liên quan đến gen này. Bài tổng quan này trình bày sự liên quan sinh lý bệnh của TTNAT với biểu hiện lâm sàng theo trình tự hợp lý. Do phản ứng này có thể đạt đến giai đoạn không điều trị được nữa, cần chú trọng việc chẩn đoán sớm và điều trị tích cực theo hướng dẫn mới nhất. Can thiệp sớm trên các trường hợp nghi ngờ, và do các biểu hiện lâm sàng của TTNAT không đặc hiệu, cần phải xác định chẩn đoán bằng khảo sát tại phòng xét nghiệm bằng mẫu sinh thiết cơ. Xét nghiệm tương đối xâm lấn này cũng có thể dùng để sàng lọc các gia đình có người thân bị TTNAT, mặc dù việc dùng hạn chế test DNA đã giúp giảm sự cần thiết phải làm sinh thiết cơ cho 1 số đối tượng. Bệnh nhân có nguy cơ bị TTNAT có thể được gây mê toàn diện theo hướng dẫn.

Mở đầu

Tăng thân nhiệt ác tính (malignant hyperthermia=TTNAT) là một rối loạn gen liên quan đến thuốc (pharmacogenetic). Được mô tả lần đầu tiên năm 1960, mặc dù khi xem xét nguyên nhân tử vong trong các gia đình đã biết là bị TTNAT đã cho thấy rằng TTNAT dường như đã góp phần vào các tử vong do gây mê từ những năm đầu thế kỷ 20.

TTNAT được đưa ra ánh sáng như là một vấn đề của một gia đình với thuốc mê khi bác sĩ J.D. Villiers, làm việc tại Melbourne, được yêu cầu gây mê cho một thanh niên rất lo âu để mổ phẫu thuật chỉnh hình. Khi hỏi bệnh, bác sĩ Villiers phát hiện lý do thanh niên này lo lắng là vì 10 thành viên trong gia đình đã chết trong khi gây mê. Cho rằng vấn đề này có thể là do gia đình nhạy cảm với ether (trao đổi giữa cá nhân, bác sĩ J.D Villiers), bác sĩ Villiers tiến hành gây mê một cách thận trọng bằng halothane sau khi đề nghị bệnh viện cho theo dõi ECG (cần lưu ý rằng vào thời điểm này, theo dõi thường quy khi gây mê chỉ dựa trên quan sát lâm sàng). Trong lúc mổ, BN trở nên bất ổn, với biểu hiện bất thường nhất là cẳng tay cẳng sốt cao. Cho rằng BN bị cùng vấn đề với các người thân đã chết, bác sĩ Villiers đề nghị phẫu thuật viên ngừng mổ. Tắt halothane và BN được điều trị triệu chứng với kết quả tốt. Phẫu thuật sau đó được

*Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Tác giả liên lạc: TS BS Nguyễn Thị Thanh, ĐT: 0918578857, Email: nguyenthithanh@pnt.edu.vn

thực hiện tốt đẹp với gây mê tùy sống.

Khảo sát cây phả hệ của gia đình BN này cho thấy các di truyền tương ứng với kiểu nhiễm sắc thể trội không hoàn toàn. Do biểu hiện chủ yếu của bệnh lý này là sốt và đưa đến tử vong nếu không kiểm soát được, hội chứng này được đặt tên là sốt cao ác tính. Chỉ về sau này khi đã biết rõ là thân nhiệt cao là do tăng tạo nhiệt quá mức chứ không phải là bất thường điều hòa thân nhiệt, hội chứng này được đổi tên thành tăng thân nhiệt ác tính.

Dịch tễ học

TTNAT được mô tả trên những BN thuộc tất cả các dân tộc. Việc ước đoán tần suất mắc bệnh trong khi gây mê tùy thuộc vào độ chính xác của hệ thống báo cáo các trường hợp nghi ngờ, sự chẩn đoán chính xác các trường hợp này và ước đoán chính xác tổng số ca gây mê mà từ đó các trường hợp bệnh này được trích ra. Tình huống càng phức tạp hơn bởi sự kiện là phần lớn các phản ứng TTNAT xảy ra ở trẻ em và người trẻ tuổi và nam chiếm ưu thế là 2:1. Trong bối cảnh của bệnh có kiểu di truyền gen trội, chúng tôi không thể giải thích các quan sát trên. Chúng tôi cũng không thể giải thích tại sao có nhiều BN có phản ứng TTNAT đã trải qua các cuộc gây mê không có biến cố gì. Trong 1 số trường hợp, điều này có thể được qui cho là họ được gây mê với các thuốc mê không khởi phát TTNAT hoặc nhận nồng độ thấp các thuốc khởi phát TTNAT trong giai đoạn ngắn, nhưng cũng có những lúc BN được chẩn đoán nghi ngờ là TTNAT nhận thuốc khởi phát TTNAT kéo dài mà không có biểu hiện gì của TTNAT. Tại Anh, chúng tôi ước đoán phản ứng TTNAT xảy ra trong 1 trong 20.000 hay 1 trong 80.000 trường hợp gây mê, tùy theo tuổi của BN. Tuy nhiên, đây có thể chỉ là một ước đoán thận trọng, vì báo cáo TTNAT xảy ra là 1 trong 15.000 trường hợp gây mê tại Đan Mạch.

Tính đến tất cả các yếu tố nêu trên, nhóm TTNAT Châu Âu có đồng thuận ước đoán về tần suất di truyền bị bệnh TTNAT là 1 trong 10.000. Tuy nhiên, mới đây, Monnier và cs⁹ đã tìm thấy tỉ lệ các gia đình có 2 đột biến gen kết hợp với TTNAT là 4- 5 lần cao hơn dự đoán trong các gia đình Pháp và Ý nếu tần suất là 1 trong 10.000.

Nguyên nhân

Saidman và cs báo cáo 1 ca tăng thân nhiệt trong lúc gây mê năm 1964, trong đó họ mô tả sự cứng cơ. Năm 1970, Isaacs và Barlow báo cáo có tăng nồng độ enzyme cơ trong huyết tương ở các thành viên của gia đình TTNAT. Ngay sau đó, chứng minh là một mẫu cơ lấy từ người có phản ứng TTNAT sống sót xuất hiện co thắt cơ *in vitro* khi cho tiếp xúc với nồng độ thấp caffeine hơn các cơ lấy từ người bình thường. Năm kế tiếp, Ellis và cs, làm thí nghiệm tương tự, chứng minh là có tác dụng trực tiếp của halothane trên cơ của người thân của BN chết vì TTNAT. Sự co cơ đáp ứng với halothane và caffeine này đến nay vẫn là xét nghiệm chẩn đoán căn bản của TTNAT².

Khi kỹ thuật cho phép đo được trực tiếp nồng độ Ca^{2+} nội bào, điều này xác định phản ứng TTNAT được gây ra do thuốc làm tăng nồng độ Ca^{2+} nội bào⁸. Về lý thuyết, điều này có thể là kết quả của tăng phóng thích Ca^{2+} nội bào vào trong tế bào hay suy giảm cơ chế bắt lại Ca^{2+} .

Sinh lý của sự phóng thích và bắt lại calci của cơ vân

Ion Ca^{2+} là chất truyền tin chính của nội bào cơ vân. Khi nghỉ ngơi, nồng độ Ca^{2+} nội bào khoảng 10-50 nM. Trong khi cơ vân co thắt, nồng độ Ca^{2+} nội bào hay bào tương cơ tăng 20-100 lần. Đầu tiên, quá

trình cơ cơ liên quan với sự tạo ra điện thế động trên màng bao cơ (sarcolemma) ³, là kết quả của sự dẫn truyền và khuếch đại điện thế động của neuron vận động đến nơi tiếp hợp thần kinh- cơ. Điện thế động của màng bao cơ sẽ lan rộng trên màng cơ và vào hệ thống ống T của màng bao cơ. Ống T chứa vị trí gắn dihydropyridine của cơ thể ở mật độ cao nhất. Các thụ thể dihydropyridine này có cấu trúc rất giống với kênh Ca^{2+} type L tìm thấy trong tim và cơ trơn, thụ thể này bị chặn bởi các thuốc dihydropyridine như nifedipine. Tuy nhiên, các thụ thể dihydropyridine không có chức năng như kênh calci. Chúng hoạt động như các bộ nhận cảm điện thế, dẫn truyền điện thế động của màng bao cơ vào sự phóng thích Ca^{2+} từ nơi dự trữ trong tế bào.

Nơi dự trữ Ca^{2+} nội bào là hệ võng nội bào (sarcoplasmic reticulum). Nơi đầu tận cùng phình to hay bể chứa của hệ võng nội bào nằm gần kề hệ thống ống T. Bề mặt của võng nội bào và màng ống T cách nhau 12-15 nm. Nghiên cứu kính hiển vi điện tử cho thấy là khe hẹp này được kết nối 1 phần bởi một cấu trúc “chân” nối từ màng của võng nội bào vào ống T.

Cấu trúc “chân” của võng nội bào có đặc trưng bởi ái tính của chúng với chất ryanodine dạng alkaloid từ cây thuốc: chúng được biết đến như thụ thể ryanodine. Về chức năng, thụ thể ryanodine là kênh phóng thích calci của võng nội bào. Khi điện thế động truyền đến bộ nhận cảm điện thế của ống T (thụ thể dihydropyridine) sẽ gây ra sự thay đổi hình dạng của cấu trúc thụ thể dihydropyridine, đưa đến sự tương tác giữa vòng acid amine nội bào của thụ thể dihydropyridine và phần nối vào tương bào cơ vân của thụ thể ryanodine. Hiện tượng này, đến lượt nó, sẽ đưa đến sự thay đổi hình dạng của thụ thể ryanodine làm các lỗ dẫn Ca^{2+} mở ra và dòng thác Ca^{2+} từ võng nội bào đổ vào tương bào cơ vân theo sự chênh lệch nồng độ.

Nơi tiếp hợp của ống T-võng nội bào được sắp xếp để trùng khớp với chỗ sợi cơ dày và mỏng chồng lên nhau (ở ranh giới của dải A và dải I nhìn thấy trên kính hiển vi điện tử). Ca^{2+} phóng thích từ vị trí này sẽ gắn với troponin của sợi cơ mỏng đưa đến việc bộc lộ các chỗ gắn của myosin trên phân tử actin của sợi cơ mỏng. Điều này, đến lượt nó, gây ra sự tương tác giữa actin-myosin và co cơ.

Cơ chế chính của sự lấy Ca^{2+} của tương bào cơ được thực hiện qua sự bắt lại Ca^{2+} vào võng nội bào. Đây là quá trình vận chuyển chủ động qua bơm Ca^{2+} của võng nội bào, là bơm lệ thuộc ATP. Dưới điều kiện nồng độ Ca^{2+} cao, bơm Ca^{2+} lệ thuộc ATP sẽ bơm Ca^{2+} từ tế bào và Ca^{2+} cũng được lấy từ tương bào cơ vào trong ti thể nhờ bơm trao đổi calci-natri của ti thể và kênh vận chuyển Ca^{2+} đơn thuần. Người ta nghĩ rằng sự trao đổi calci-natri qua màng là rất ít trong cơ vân ở điều kiện sinh lý, nhưng có bằng chứng là hiện tượng này có góp phần vào sự ổn định nội môi của Ca^{2+} trong cơ của những người nghi bị TTNAT.

Sự ổn định nội môi của calcium trong tăng thân nhiệt ác tính

Phản ứng TTNAT có thể xảy ra ngay cả khi có phong bế thần kinh cơ hoàn toàn. Điều này cho thấy là sự tích tụ Ca^{2+} trong cơ không lệ thuộc vào sự tạo ra điện thế động. Một mảnh võng nội bào được phân lập từ heo có tình trạng tương tự TTNAT cho thấy gắn kết ryanodine mạnh hơn là ở cơ của heo bình thường. Tương tự, trong chuẩn bị sợi cơ bằng cách lấy đi màng bao cơ bằng hóa chất hay cơ học để cho phép vào trực tiếp hệ võng nội bào, sự nhạy cảm của sợi cơ TTNAT với sự phóng thích Ca^{2+} do thuốc mê bốc hơi gây ra nhiều hơn sợi cơ bình thường. Trong sợi cơ bình thường. Sự phóng thích Ca^{2+} từ hệ võng nội bào khi tiếp xúc với thuốc mê bốc hơi được ngăn ngừa bằng nồng độ Mg^{2+} sinh lý. Sự ức chế lệ thuộc Mg^{2+} của hệ võng nội bào TTNAT cần một nồng độ Mg^{2+} cao hơn bình thường.

Không có bằng chứng là TTNAT có thể do sự khiếm khuyết của cơ chế bắt lại Ca^{2+} . Thật vậy, các nghiên cứu gợi ý rằng các cơ chế này là điều hòa tăng trong TTNAT gợi ý rằng sự tăng Ca^{2+} trong cơ TTNAT là kết quả của sự thất thoát Ca^{2+} từ vũng nội bào. Có bằng chứng là nồng độ Ca^{2+} trong tương bào cơ khi nghỉ tăng cao trong một số người TTNAT.

Sinh lý bệnh của tăng thân nhiệt ác tính

Tất cả các biểu hiện lâm sàng của TTNAT có thể giải thích được bằng sự tăng cấp tính nồng độ Ca^{2+} nội bào trong cơ vân. Hậu quả tàn phá có thể rất lớn do cơ vân chiếm 40% khối lượng cơ thể. Các biểu hiện lâm sàng trở nên rõ ràng trước khi có sự tăng nồng độ Ca^{2+} trong tương bào cơ. Trong phản ứng TTNAT, lúc đầu sự tăng phóng thích Ca^{2+} được bù trừ bằng cách tăng bắt lại calci. Như chúng ta đã thấy, cơ chế chủ yếu của sự bắt lại và một trong các cơ chế phụ cần có ATP. Ngoài việc cung cấp năng lượng cho các bơm Ca^{2+} này, sự thoái giáng ATP tạo ADP có tác dụng điều hòa dương trên sự thủy phân glucose và chuyển hóa oxid hóa. Sự tăng tốc độ chuyển hóa có kết quả là tăng tạo CO_2 và tiêu thụ oxygen. Điều này đến lượt nó đưa đến sự kích thích tim – hô hấp.

Khi sự bắt lại Ca^{2+} không theo kịp sự phóng thích Ca^{2+} thì nồng độ Ca^{2+} nội bào sẽ tăng đưa đến sự hoạt hóa các sợi cơ và sự co cơ. Sự gắn kết liên tục actin-myosin cần có sự thoái giáng của ATP đưa đến sự kích thích chuyển hóa nhiều hơn nữa. Quá trình co cơ cũng là nguồn tạo nhiệt. Gần 85% năng lượng của sự co cơ sẽ chuyển thành nhiệt. Sự chuyển hóa còn bị kích thích qua sự gắn của Ca^{2+} nội bào với calmodulin là chất chuyển tín hiệu kích thích của con đường thủy phân glucose.

Sự toàn vẹn của màng tế bào cơ bị phá vỡ bởi 2 cách. Cách thứ nhất là hậu quả cơ học của sự co sợi cơ. Các sợi cơ được gắn kết với matrix glycoprotein của màng tế bào bằng các thành phần khung tế bào (cytoskeletal component). Khi các sợi co co thắt, màng bao cơ bị gấp nếp và dễ bị tác động của lực gây gãy vỡ. Trong khi cơ hoạt động, tính thấm của màng bao cơ tăng lên, lúc đầu thì chỉ với các phân tử nhỏ như kali, nhưng với sự tăng hoạt động, tính thấm tăng với các phân tử lớn như creatine kinase và myoglobine. Sự tăng tính thấm cơ học này có thể được làm nặng hơn do sự kích thích của phospholipase lệ thuộc Ca^{2+} ; chất này tấn công lớp phospholipide của màng tế bào. Lý giải cơ vân là biểu hiện lâm sàng nổi bật của TTNAT đưa đến tăng kali máu (loạn nhịp tim) và bệnh thận do myoglobine (suy thận cấp).

Nhiệt, tự nó, gây tăng hoạt động chuyển hoá nhiều hơn nữa và khi thân nhiệt tăng sẽ ảnh hưởng tới tất cả các mô. Điều này lại càng làm tăng sự tiêu thụ oxygen, tạo CO_2 và toan huyết nhiều hơn với sự tăng kích thích giao cảm và kích thích tim-hô hấp. Sức ép trên hệ tim mạch càng nhiều hơn do dẫn mạch ngoại vi và đồ mồ hôi để đáp ứng với sự tăng thân nhiệt. Sự nhạy cảm của sợi cơ cũng lệ thuộc nhiệt độ và khi thân nhiệt tăng, sự co cơ cũng tăng theo và làm nặng thêm sự lý giải cơ vân.

Một hậu quả khác của sự tăng thân nhiệt là hoạt hóa nội mạc. Sự hoạt hóa nội mạc kích thích con đường tiền đông máu đưa đến đông máu nội mạch lan tỏa, với hậu quả sau đó là con đường chống đông bị kích thích gây rối loạn đông máu trên lâm sàng.

Sự phóng thích calciun do calcium (Calcium-induced calcium release) .

Sự phóng thích calcium do calcium là hiện tượng phóng thích Ca^{2+} dự trữ trong tế bào bởi sự điều hòa dương của Ca^{2+} trên thụ thể ryanodine. Đây là cơ chế sinh lý quan trọng trong sự co bóp cơ tim, sự co bóp này tùy thuộc vào dòng Ca^{2+} đi vào tế bào qua kênh Ca^{2+} type L, và lượng Ca^{2+} này sẽ phóng thích nhiều hơn Ca^{2+} từ dự trữ vũng nội bào. Như chúng ta đã thấy, sự phóng thích Ca^{2+} sinh lý của cơ vân

không lệ thuộc vào cơ chế này. Tuy nhiên, thụ thể ryanodine của cơ vân là đối tượng của sự phóng thích Ca^{2+} do Ca^{2+} nếu nồng độ Ca^{2+} của tương bào cơ đủ cao. Cơ chế này giúp giải thích tại sao việc dùng liên tục nồng độ thấp thuốc gây khởi phát TTNAT có thể dẫn tới sự tạo thành phản ứng TTNAT. Điều này cho thấy là một nồng độ thấp thuốc mê có thể không làm tăng chu chuyển Ca^{2+} đủ để tạo ra biểu hiện lâm sàng rõ ràng. Nhưng, sự gia tăng phóng thích này gây tăng tại chỗ nồng độ Ca^{2+} trong vùng lân cận của thụ thể ryanodine để đưa đến sự phóng thích Ca^{2+} do Ca^{2+} . Hiện tượng này, đến lượt nó, khuếch đại sự phóng thích Ca^{2+} qua cơ chế điều hòa dương cho đến khi sự phóng thích Ca^{2+} đạt đến mức đủ để khởi sự quá trình kể trên.

Phóng thích Ca^{2+} do Ca^{2+} cũng giúp giải thích vì sao phản ứng có thể xảy ra sau khi đã ngưng thuốc khởi phát và vì thế, trở nên rõ ràng trong giai đoạn vừa mổ xong khi các dấu hiệu lâm sàng không nhất thiết phải thấy rõ trong lúc đang mổ.

Phản ứng tăng thân nhiệt ác tính có thể trở nên không hồi phục

Về phương diện dự báo lâm sàng, điều quan trọng nhất cần nhận biết là một phản ứng TTNAT không điều trị sẽ đạt đến giai đoạn không hồi phục. Có thể có hai yếu tố chính xác định khả năng hồi phục của phản ứng TTNAT. Yếu tố thứ nhất là khả năng của tế bào cơ để tạo ATP. Như chúng ta đã thấy, cần có ATP để lấy Ca^{2+} từ tương bào cơ và để thư giãn sợi cơ. Sự tạo đủ ATP chỉ có thể tiếp tục với khả năng ti thể còn hoạt động đủ. Không may, sự tham gia của ti thể để đệm sự tăng phóng thích Ca^{2+} vẫn tiếp tục với cái giá phải trả là sự mất chức năng của các men ti thể trong sự hiện diện của nồng độ cao của Ca^{2+} trong ti thể.

Yếu tố thứ hai để đảo ngược phản ứng TTNAT là duy trì đủ cung cấp máu cho cơ bị tổn thương. Điều này giúp duy trì sự cung cấp oxygen, cung cấp các thuốc điều trị và lấy đi nhiệt và các chất chuyển hóa từ cơ. Vì tế bào cơ vân mất sự toàn vẹn của màng bao cơ và trở thành chết theo lập trình, tế bào bị sưng phồng và mô cơ bị phù nề trong khoang bao cân có thể tích hạn chế. Áp lực trong khoang tăng, lúc đầu làm hư hại sự cung cấp máu cho vi tuần hoàn sau đó là thiếu máu nuôi cho cơ.

Vì vậy điều quan trọng là chẩn đoán của TTNAT phải làm càng sớm càng tốt nếu muốn điều trị thành công.

Biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán

Sự khởi phát của các biểu hiện lâm sàng của phản ứng TTNAT phản ánh các thay đổi của tế bào được mô tả ở trên. Vì thế, các biểu hiện đầu tiên là kết quả của sự tăng tạo CO_2 và tiêu thụ oxygen với bằng chứng là đáp ứng giao cảm với sự thay đổi chuyển hóa xảy ra ngay sau đó hay đồng thời.

Các dấu hiệu lâm sàng của tăng hoạt động chuyển hóa

Các biểu hiện chính xác sẽ tùy theo các kỹ thuật vô cảm được dùng, cấu tạo của hệ thống ống thở gây mê và monitor được dùng.

Trên BN tự thở, tần số và độ sâu của hơi thở tăng để đáp ứng với sự tăng tạo CO_2 . Lúc đầu, việc này có thể đủ để ngừa sự tăng CO_2 cuối thì thở ra, nhưng do phản ứng tiếp tục làm cơ chế bù trừ không đủ để giải quyết sự tăng tạo CO_2 . Ở BN được thở máy, etCO_2 sẽ tăng do thông khí phút hằng định trong lúc

tạo CO₂ tăng. Một lần nữa, ngay cả khi bác sĩ gây mê tăng thông khí phút để đáp ứng với sự tăng etCO₂, sự tạo CO₂ vẫn vượt quá khả năng bù trừ do phản ứng vẫn tiếp tục.

Khi hệ thống ống thở của máy gây mê được gắn với vôi soda, một biểu hiện nữa có thể thấy. Khả năng hấp thu CO₂ của vôi soda sẽ bị kiệt quệ một cách nhanh chóng hơn mong đợi và nếu sờ vào bình chứa vôi soda sẽ thấy rất nóng.

Nhiều hệ thống monitor có đo đồng thời phân suất oxygen hít vào và thở ra. Khi có tăng tiêu thụ oxygen, sẽ thấy tăng sự khác biệt giữa phân suất hít vào và thở ra. Sự giảm bão hòa oxygen cũng thường thấy trong giai đoạn sớm của phản ứng TTNAT, nhưng trừ khi có hư hại tim mạch, sự giảm này thường nhẹ.

Hiếm khi khí máu động mạch được đo trong giai đoạn sớm của phản ứng TTNAT, nếu có khí máu động mạch, sẽ thấy có PaCO₂ cao và pH thấp, và toan máu hô hấp và chuyển hóa hỗn hợp.

Đáp ứng giao cảm với tăng chuyển hóa

Biểu hiện thường gặp nhất là nhịp tim nhanh. Trong nghiên cứu trên mô hình heo bị TTNAT, có ghi nhận tăng huyết áp. Trên người, triệu chứng này không cố định. Huyết áp có thể tăng, bình thường hay giảm.

Nhiệt độ

Mặc dù ca đầu tiên của Villiers ghi nhận là BN rất nóng, nhưng với các phương tiện theo dõi hiện đại, sự tăng thân nhiệt là biểu hiện muộn của TTNAT hơn là các biểu hiện của tăng tạo CO₂ và tiêu thụ oxygen. Tuy nhiên, một khi thân nhiệt bắt đầu tăng, tốc độ tăng thân nhiệt ở mức báo động. Ngưỡng chẩn đoán là tăng 2° C /giờ theo tôi là không có cơ sở bằng chứng, và do đó không phải là một quan điểm có ích đặc biệt. Trong giai đoạn sớm của phản ứng, tốc độ tăng thân nhiệt có thể ít hơn mức này khi sự xuất hiện các biểu hiện khác đã đủ để chẩn đoán và điều trị. Tuy nhiên, khi nhiệt độ trung ương đạt mức 39° C, tốc độ tăng thân nhiệt nhiều hơn sẽ xảy ra rất nhanh và việc điều trị phải rất tích cực. Ở mức thân nhiệt 39° C là mức mà tác dụng trực tiếp của nhiệt độ như đông máu nội mạch lan tỏa trở nên rõ ràng trên lâm sàng.

Cứng cơ và ly giải cơ vân

Mặc dù tôi đã trình bày ở trên rằng biểu hiện đầu tiên của phản ứng TTNAT *theo bản chất* là do sự tăng chuyển hóa, dấu chỉ điểm đầu tiên rằng BN có thể bị TTNAT có thể nhận thấy sau khi cho succinylcholine. Nếu có kỹ thuật đo lường đủ nhạy, thì sự cứng cơ nhai ở cằm tăng được ghi nhận ở tất cả BN được cho succinylcholine. Điều này thấy rõ hơn ở trẻ em so với người lớn và chắc chắn sự cứng cơ hàm càng tăng nếu succinylcholine được cho sau khi khởi mê đường hô hấp với thuốc mê bốc hơi. Khi sự cứng hàm rõ và kéo dài, hiện tượng này được biết đến như sự co thắt cơ nhai. Điều này đưa đến câu hỏi tăng trương lực hàm “kéo dài” nghĩa là gì. Đáp ứng bình thường đã được nghiên cứu ở 1 số BN^{7,11}. Từ các nghiên cứu này đưa ra kết luận rằng sự tăng trương lực hàm thấy rõ trên lâm sàng xảy ra 90 giây sau khi cho succinylcholine sẽ là đáp ứng mức trên của phản ứng bình thường. Điều không may là trong thực hành lâm sàng, thời gian cho thuốc khởi mê và tác dụng của chúng hiếm khi được đo một cách chính xác. Hiện nay, succinylcholine thường được cho trong lúc khởi mê chuỗi nhanh, trong bối cảnh này thời gian đường như trôi qua rất nhanh với bác sĩ gây mê. Chủ trương của nhóm nghiên cứu của tôi là khảo sát các BN mà một bác sĩ gây mê kinh nghiệm nhận xét là có đáp ứng quá mức với succinylcholine. Dùng cách định nghĩa này, xác suất nghi TTNAT là 25%. Khi một bác sĩ gây mê ít kinh nghiệm hơn gửi BN đến,

chúng tôi sẽ khảo sát các BN mà tăng trương lực cơ hàm kéo dài hơn 120 giây sau khi cho succinylcholine.

Nếu co thắt cơ nhai kèm theo cứng cơ toàn thân hay có bằng chứng của ly giải cơ vân thì khả năng nghi ngờ TTNAT cao hơn, khoảng 70-90%. Tuy nhiên, điều quan trọng là khi nghi ngờ có co thắt cơ nhai, phải khám các cơ khác để tìm sự cứng cơ, lấy máu ngay để tìm tăng kali máu, và lấy mẫu máu khác lúc 12-24 giờ sau mổ để thử creatine kinase máu.

Ngay cả nếu không dùng succinylcholine khi gây mê, sự cứng cơ toàn thân và ly giải cơ vân sẽ xảy ra nếu phản ứng TTNAT không được phát hiện và điều trị trong giai đoạn sớm. Nếu BN được đặt thông tiểu trong lúc mổ, dấu chỉ điểm đầu tiên của ly giải cơ vân có ý nghĩa là sự xuất hiện nước tiểu sậm màu của tiểu ra myoglobin.

Ngoài ra, PTV cũng có thể yêu cầu cho thêm thuốc dẫn cơ vì sự co cứng cơ làm cản trở phẫu trường của họ. Cuối cùng, sự tăng kali máu trở nên rõ ràng qua sóng T cao nhọn trên ECG hay loạn nhịp tim. Trong mọi trường hợp, sự xuất hiện của cứng cơ toàn thân và ly giải cơ vân xảy ra sau hoạt hóa chuyển hóa trong TTNAT là một dấu hiệu báo động. Như đã trình bày ở trên, điều trị phải tiến hành ngay lập tức, vì giai đoạn mà phản ứng TTNAT trở nên không thể điều trị được nữa đang đến gần.

Nếu cơn TTNAT bị chấm dứt trước khi cứng cơ toàn thân xảy ra, sự ly giải cơ vân đáng kể có thể đã xảy ra rồi. Ngoài việc theo dõi tăng kali máu và ngừa suy thận, BN phải được đánh giá định kỳ về khả năng bị hội chứng khoang.

Chẩn đoán phân biệt của tăng thân nhiệt ác tính

Đến đây thì người đọc đã rõ là không có một biểu hiện đơn độc nào của TTNAT là có ý nghĩa đặc trưng của bệnh (pathognomonic). Danh sách các chẩn đoán phân biệt trong bảng 1.

Các bệnh lý trong bảng 1 có điểm chung là chúng có ít nhất 1 biểu hiện của phản ứng TTNAT và, trong nhiều bệnh lý, có hơn 1 biểu hiện. Nếu nghi ngờ phản ứng TTNAT, các chẩn đoán khác phải được xem xét và loại trừ. Đối với một số của các chẩn đoán phân biệt này, có thể không thể làm sự phân biệt với TTNAT trong cách kịp thời gian để tránh các hành động khác hơn là điều trị BN với TTNAT. Trong những trường hợp như vậy, các chuyên gia sẽ hồi cứu lại bệnh sử của BN, phiếu gây mê và các xét nghiệm đã làm, có thể loại khả năng bị TTNAT. Nếu vẫn không loại trừ được, TTNAT phải được loại trừ bởi các xét nghiệm xác định (xem phần sau).

Bảng 1 : Chẩn đoán phân biệt của tăng thân nhiệt ác tính tiến cứu
1. Gây mê và/hay giảm đau không đủ
2. Đường ống thở gây mê và/hay lưu lượng khí mới và/hay thông khí không phù hợp
3. Nhiễm trùng và/hay hội chứng đáp ứng viêm

4. Thiếu máu nuôi do garô
5. Phaeochromocytome
6. Con bão giáp trạng
7. Con thiếu máu não
8. Phản vệ
9. Hội chứng ác tính liệt thần kinh
10. Ngộ độc thuốc
11. Các bệnh cơ khác

Điều trị phản ứng tăng thân nhiệt ác tính

Chìa khóa của điều trị thành công là làm chẩn đoán sớm. Điều này đòi hỏi bác sĩ gây mê luôn cảnh giác và có chỉ số nghi ngờ cao. Cần biết rằng TTNAT là một tình huống cấp cứu trong đó kết quả có thể được cải thiện bằng cách phối hợp nhiều phương pháp điều trị. Việc điều trị càng hiệu quả hơn khi gọi sự giúp đỡ từ các phòng mổ kế bên và có sự chỉ huy của một bác sĩ gây mê kinh nghiệm.

Các biện pháp để làm dừng qui trình TTNAT

Lấy bỏ thuốc khởi phát bệnh

Đó là các thuốc mê hô hấp. Bình bốc hơi phải được tắt và lấy ra khỏi máy gây mê. Dùng lưu lượng khí mới cao và đường ống sạch, không hít lại gần với máy gây mê. Tăng thông khí để thải thuốc nhanh hơn.

Lau mát cơ thể chủ động

Điều này không chỉ hạn chế tác hại của tăng thân nhiệt mà còn làm chậm lại tốc độ chuyển hóa trong các cơ. Đầu tiên, tắt tất cả các thiết bị sưởi ấm, nếu có thể, chuyển sang chế độ làm lạnh. Truyền TM dịch truyền lạnh rất hiệu quả để giảm nhiệt độ trung tâm. Có thể tạo thuận lợi cho sự mất nhiệt qua sự đổ mồ hôi bằng cách duy trì BN trong tình trạng đủ nước. Mặc dù có khuynh hướng làm lạnh BN, nhưng phải tránh gây co mạch, vì điều này làm tăng nhiệt độ trung tâm. Nếu dùng túi chườm đá, chỉ được đặt ở nách và bẹn để chúng có thể làm mát máu chảy trong các mạch máu lớn ở vùng này, và giữ các vùng bề mặt khác của cơ thể dẫn mạch hoàn toàn để mất nhiệt. Nếu cần giảm nhiệt một cách tích cực hơn, bơm rửa phúc mạc với dịch lạnh và nếu có phương tiện, trao đổi nhiệt qua máy tuần hoàn ngoài cơ thể cho kết quả ngay.

Dantrolen

Dantrolene tác dụng bên trong tế bào cơ vân để giảm sự phóng thích Ca^{2+} hệ thống lưới vồng nội bào. Thuốc có thể có tác dụng ấn tượng trong việc đảo ngược phản ứng TTNAT. Tác dụng này không đặc hiệu cho TTNAT. Do cơ vân là nguồn sinh nhiệt chính trong cơ thể, dantrolene sẽ làm giảm sự tăng thân nhiệt bất kể do nguyên nhân gì.

Một vấn đề của dantrolene là tính khó hòa tan của thuốc. Dạng truyền TM được chuẩn bị với dạng đông khô hỗn hợp 20 mg dantrolene sodium, 3 g mannitol và sodium hydroxide đủ để có pH khoảng 9.5 khi được hoàn nguyên với 60 ml nước cất. Ít nhất phải dành một người trong nhóm điều trị để pha thuốc dantrolene để truyền TM. Liều trung bình mà các BN sống sót sau phản ứng TTNAT là 2,5-3 mg/kg. Đối với BN người lớn, mục tiêu là phải cho 3 mg/kg càng nhanh càng tốt, và vì thế, mỗi lọ dantrolene 20 mg vừa pha xong phải cho ngay. Nếu cho dantrolene theo cách này, có thể nhận thấy có đáp ứng trước khi cho hết liều 3 mg/kg. Nếu tình huống này xảy ra có thể ngừng cho dantrolene trừ khi phản ứng tái phát. Đối với trẻ em, liều ban đầu 3 mg/kg có thể đạt được trong 1-2 lọ thuốc, trọn liều này phải được cho ngay sau khi thuốc pha xong. Đối với cả người lớn và trẻ em nếu liều ban đầu 3 mg/kg không có đáp ứng như mong muốn trong vòng 5 phút, một liều 1 mg/kg phải được cho thêm ngay và lập lại mỗi 5 phút cho đến khi có đáp ứng đầy đủ.

Nếu BN không có đáp ứng sau 10 mg/kg dantrolene cần phải xem xét khả năng thuốc không đến vị trí tác dụng (với thừa nhận là chẩn đoán đúng, một khả năng khác là không có đáp ứng là do ti thể mất khả năng không được điều trị). Trong tình huống này, nên cố gắng làm tăng áp lực máu bằng bù dịch và thuốc inotrope và làm mở cân cơ của các khoang cơ bị căng cứng. Cần tích cực làm mát cơ thể hơn nữa vì tiên lượng của tình huống này xấu.

Điều trị các tác hại của tăng thân nhiệt ác tính

Nhằm mục đích theo dõi và điều trị các tác hại của TTNAT, ngoài theo dõi thường qui ECG, đo bão hòa oxy qua mạch nẫy và thán đồ, phải đo HA động mạch xâm lấn và CVP, nhiệt độ trung tâm và ngoại vi, lượng nước tiểu và pH. Khí máu động mạch và kali máu phải đo mỗi 15 phút trong giai đoạn đầu cho đến khi phản ứng bắt đầu lui và làm Hct, tiểu cầu và xét nghiệm đông máu theo yêu cầu.

Thiếu oxy máu và toan huyết

Tăng thông khí với 100% oxygen. Cho bicarbonate nếu toan huyết còn nặng mặc dù tăng thông khí.

Tăng kali máu

Đây là một chỉ định khác của cho bicarbonate. Nếu có dấu hiệu của tăng kali (sóng T nhọn trên ECG hay loạn nhịp tim) hay nếu kali máu > 6 mmol/l (đừng chờ cho kali tăng cao hơn nữa) cho glucose và insuline. Nếu loạn nhịp tim đe dọa sinh mạng cho calci clorur tĩnh mạch. Nếu tăng kali máu vẫn còn, cần cho lập lại glucose và insuline, hay nếu không có đáp ứng với các điều trị kể trên, phải tiến hành lọc máu (hemodialysis).

Myoglobine máu

Trong bất kỳ phản ứng TTNAT phải dự đoán myoglobine máu. Phải làm kiểm hóa nước tiểu với lượng nước tiểu 3 ml/kg/giờ và pH nước tiểu > 7. Điều này sẽ đạt được bằng cách phối hợp dịch tinh thể, bicarbonate và mannitol, có /không kèm thuốc lợi tiểu quai.

Đông máu nội mạch lan tỏa

Nếu có rối loạn đông máu trên lâm sàng, gửi máu thử tiểu cầu và đông máu, nhưng đừng chờ kết quả mà khởi sự ngay điều trị tích cực với huyết tương tươi đông lạnh, kết tủa lạnh và tiểu cầu.

Loạn nhịp tim

Tôi đã trình bày ở trên loạn nhịp tim chậm do tăng kali máu phải được điều trị bằng calcium clorur. Các loạn nhịp tim khác xảy ra trong phản ứng TTNAT bao gồm ngoại tâm thu nhĩ thất, nhịp tim nhanh trên thất và nhịp nhanh thất và rung thất. Rung thất và nhịp nhanh thất gây ảnh hưởng đến cung lượng tim phải được điều trị bằng sốc điện phá rung. Các loạn nhịp khác có thể điều trị theo phác đồ chống loạn nhịp chuẩn. Nhưng cần lưu ý là sự phối hợp của thuốc ức chế calci và dantrolene có thể có tác dụng inotrope âm tính trên cơ tim, vì vậy, nên tránh dùng thuốc ức chế calci. Amiodarone có hoạt tính ức chế kênh calci, nhưng chưa biết có tương tác với dantrolene hay không.

Khi chọn lựa thuốc chống loạn nhịp, cũng nên biết là trước khi có dantrolene, procainamide là một trong vài thuốc được cho là có một vài tác dụng tốt trong việc đảo ngược phản ứng TTNAT. Điều này có thể có liên quan với khả năng (ít nhất trong phòng thí nghiệm) giảm phóng thích Ca^{2+} trong cơ vân cũng như cơ tim. Magnesium (Mg^{2+}) có thể dùng trong TTNAT (một lần nữa, bởi vì ngoài tác dụng chống loạn nhịp, nó có tác dụng giảm phóng thích Ca^{2+} của hệ võng nội bào cơ vân)

Sau khi đã kiểm soát được phản ứng ban đầu

Sau cơn TTNAT cấp, BN phải được chuyển đến khoa Hồi Sức. Đánh giá định kỳ hội chứng khoang trên lâm sàng, và nếu nghi ngờ, nên đo áp lực trong khoang. Gửi máu thử creatine kinase, với đỉnh vào giờ thứ 12 và 24 sau sự cố. Nếu creatine kinase tiếp tục tăng sau 24 giờ, điều này có thể là do giảm thanh thái thận, nhưng cũng có thể là dấu chứng của thiếu máu nuôi cơ của hội chứng khoang.

TTNAT có thể tái phát và phải cho dantrolene 1mg/kg nếu có bằng chứng của tăng tạo CO_2 và tăng thân nhiệt. Tuy nhiên, sốt đơn độc có thể là khởi sự của hội chứng đáp ứng viêm hệ thống hay nhiễm trùng. Nên theo dõi BN tại khoa Hồi Sức trong 24 giờ sau khi hết các biểu hiện của TTNAT.

Sau cơn TTNAT

Không thể làm chẩn đoán chắc chắn của TTNAT chỉ dựa trên các biểu hiện lâm sàng. Bảng chia độ TTNAT của Larach và cs⁵ sẽ phân loại các phản ứng nặng nhất như “gần chắc chắn”, nhưng có nhiều trường hợp phản ứng khớp với các tiêu chuẩn này nhưng sau đó lại thấy là không phải do TTNAT. Vì vậy, bắt buộc phải gửi BN đến đơn vị khảo sát TTNAT để có chẩn đoán chắc chắn và theo dõi gia đình.

Trong lúc đó, bác sĩ gây mê phụ trách ca này có trách nhiệm khuyên BN và thân nhân về căn nguyên của TTNAT và bản chất di truyền của bệnh. BN phải có các thông tin viết ra giấy để phân phát cho tất cả người thân của họ để họ được báo động về khả năng bị TTNAT.

Chẩn đoán xác định của TTNAT

Việc chẩn đoán TTNAT đang ở trong giai đoạn chuyển tiếp. Trước năm 2001, chẩn đoán chỉ dựa trên test co thắt cơ *in vitro* được phát triển từ phát hiện của Kalow và Britt năm 2007 và Ellis và cs năm 1971. Năm 2001, hướng dẫn các tiêu chuẩn xác định khi sàng lọc bằng DNA được dùng cho các gia đình chọn lọc¹⁰. Các tiêu chuẩn này nhấn mạnh đến độ nhạy của test co thắt cơ *in vitro* trong chẩn đoán TTNAT so với test DNA hiện có. Vì thế, xác định chẩn đoán trong các trường hợp chỉ định phải được làm với test co thắt cơ *in vitro*.

Test co thắt cơ in vitro

Các khảo sát này dựa trên tác dụng thuốc trên mẫu cơ vân tươi vừa lấy ra. Phác đồ thường dùng nhất cho các nghiên cứu này là nhóm nghiên cứu TTNAT châu Âu¹² nhưng các phòng thí nghiệm Bắc Mỹ làm hơi khác một chút⁶.

Sinh thiết cơ lấy từ cơ tứ đầu đùi dưới gây tê. Cần làm sinh thiết mở vì thời gian sống của cơ sau khi cắt ra lệ thuộc vào chiều dài của bó cơ được cắt ra. Mẫu cơ cắt ra được giữ trong nước muối sinh lý và treo trong bể dung dịch. Sợi cơ được kích thích điện để thấy là cơ còn sống và thuốc thử được đưa vào bể dung dịch (caffeine) hay vào khí sủi trong bể dung dịch (halothane). Trong phác đồ của nhóm TTNAT châu Âu, caffeine và halothane được thêm vào trong các khảo sát riêng biệt với liều tăng dần. Sự co thắt cơ được định nghĩa là tăng trong đường căng căn bản của cơ. Đối với test caffeine, co thắt cơ ít nhất 0,2 g (2mN) phải được ghi nhận với 2 mM caffeine hay ít hơn. Đối với halothane, test dương tính khi co thắt cơ ít nhất 0,2 g (2mN) phải được ghi nhận với halothane 2% hay ít hơn. BN được xem là có nguy cơ bị TTNAT nếu test co thắt cơ với caffeine hay halothane bất thường.

Phòng xét nghiệm phân loại TTNAT loại S khi cả hai test caffeine và halothane bất thường, loại E khi chỉ có hoặc test caffeine hay halothane bất thường hay loại N khi không có test nào bất thường. Cách phân loại này được dùng bởi các phòng xét nghiệm dùng phác đồ của nhóm TTNAT Châu Âu để so sánh các kết quả của họ về dịch tễ học, kiểm soát chất lượng và nghiên cứu. Một số phòng xét nghiệm dùng thêm thuốc thử khác như là ryanodine⁴ và chlororesol để có thêm thông tin trong mục tiêu nghiên cứu.

Khảo sát DNA

Vai trò của test DNA trong chẩn đoán TTNAT đã được xem xét lại gần đây. Hiểu biết hiện nay của chúng tôi về căn bản di truyền của TTNAT có thể tóm tắt lại như sau. Gen (RYR1) mã hóa thụ thể ryanodine cơ vân có tham gia trong phần lớn gia đình. Hơn 100 thay đổi của RYR1 đã được báo cáo. Trong số các thay đổi của chuỗi acid amin trong protein của thụ thể ryanodine, 50 loại thay đổi đã được phát hiện trong các gia đình TTNAT của Anh. Sáu loại thay đổi gen được tìm thấy trong phần lớn các gia đình TTNAT của Anh, trong khi các thay đổi gen còn lại chỉ được tìm thấy trong 1 hay vài gia đình. Hơn 20 loại đột biến đã được xác định chức năng của nó trong hệ thống thực nghiệm, là bước chính trong việc xác định đột biến nào gây ra TTNAT. Các đột biến chức năng này được dùng để chẩn đoán.

Tuy nhiên, trong 1 số ít gia đình (chiếm 10-20%) không tìm thấy sự bất thường của gen RYR1 ngay cả sau khi sắp xếp thứ tự toàn bộ mã của gen.

Các nghiên cứu về liên quan di truyền đã tìm thấy 5 nhiễm sắc thể khác nhưng chỉ có 1 nhiễm sắc thể trong số đó (tiểu đơn vị alpha-1 của thụ thể dihydropyridine) có đột biến và trong trường hợp này chỉ có 2 đột biến trong hai gia đình khác nhau được báo cáo trên thế giới. Có khả năng là còn có sự tham gia của các gen khác.

Tình huống lại càng phức tạp hơn do sự hiện diện của nhiều hơn 1 đột biến RYR1 trong 1 vài cá thể của gia đình. Trong các gia đình khác mà chỉ có 1 đột biến RYR1, sự đột biến này dường như không giải thích được cho tất cả các TTNAT của gia đình này.

Điều quyết định của test chẩn đoán là việc không tìm thấy đột biến RYR1 không loại trừ được khả năng bị TTNAT cũng như khi không có đột biến gen trong các thành viên khác của gia đình. Hướng dẫn khảo sát gen qui định những trường hợp mắc bệnh phải được thử bằng test cơ cơ *in vitro*. Tuy nhiên, một cá

nhân không có đột biến gen gia đình có 5% khả năng bị TTNAT và nghi vấn này phải được xác định bằng test cơ cơ *in vitro* trước khi họ nhận các thuốc gây khởi phát bệnh.

Trong tương lai, test DNA sẽ thay thế test cơ cơ *in vitro* cho những người có nguy cơ cao (người đã có phản ứng TTNAT) khi độ nhạy của test DNA đạt 100%. Khi test DNA đạt độ nhạy và độ đặc hiệu 100%, nó sẽ phù hợp để sàng lọc cho cộng đồng. Tuy nhiên, điều này đòi hỏi tất cả các đột biến gen tham gia vào TTNAT phải được xác định.

Gây mê cho BN có nguy cơ cao bị TTNAT

Chuẩn bị BN trước mổ

Bác sĩ gây mê phải xác định nguy cơ TTNAT của mỗi BN mà họ dự định làm gây mê toàn thân. Hỏi trực tiếp từng BN về bệnh sử gây mê của họ và họ có biết gì về các biến chứng liên quan đến gây mê của những người cùng huyết thống với họ. Cần nhớ rằng một lần gây mê không có biến cố trước đây không loại trừ được khả năng bị TTNAT và BN này có thể sẽ không nhận ra mối liên quan của bệnh sử gia đình trừ khi hỏi trực tiếp.

Nếu có vài mô tả gây mê của BN hay thân nhân gợi ý TTNAT, bác sĩ gây mê kinh nghiệm phải quyết định trường hợp này tiếp tục làm, điều trị BN có nguy cơ cao hay hoãn mổ cho đến khi nguy cơ TTNAT được làm rõ. Quyết định này sẽ tùy thuộc vào độ khẩn cấp của phẫu thuật và nguy cơ tương đối mà bác sĩ gây mê cảm nhận được khi gây mê BN đặc biệt này, dùng các kỹ thuật không có thuốc khởi phát TTNAT so với kỹ thuật dùng các thuốc khởi phát TTNAT. Nếu bạn là bác sĩ gây mê trong tình huống này, và bạn còn phân vân về việc có nên tiếp tục với ca phẫu thuật không khẩn này, lời khuyên của tôi là nên hoãn mổ để đánh giá về TTNAT.

Ngay cả nếu quyết định tiếp tục mổ và tránh dùng thuốc gây khởi phát TTNAT, bổn phận của bác sĩ gây mê là phải bảo đảm là BN nghi ngờ này phải được theo dõi. Nếu không làm như vậy thì BN này sẽ có vấn đề khi phải phẫu thuật trong tương lai, đặc biệt là khi phải mổ khẩn.

Chuẩn bị trước mổ

Các BN đã biết có nguy cơ cao bị TTNAT, việc chuẩn bị trước mổ cũng tương tự như BN có nguy cơ thấp. Đặc biệt, việc dùng dantrolene dự phòng là không có chỉ định. Bởi vì dantrolene không cần thiết nếu tránh không dùng các thuốc gây khởi phát TTNAT, việc điều trị dantrolene dự phòng không luôn đáng tin cậy để ngừa phản ứng TTNAT nếu có dùng thuốc khởi phát TTNAT và vì dantrolene có các tác dụng không mong muốn (yếu cơ, chóng mặt, buồn ngủ, lẫn lộn và buồn nôn và nôn nhiều).

Phương pháp vô cảm

Gây tê tại chỗ hay gây tê vùng là chọn lựa tốt nếu được. Nếu phải gây mê, phải tránh dùng các thuốc khởi phát TTNAT.

Các thuốc khởi phát TTNAT

Tất cả các thuốc mê hơi hiện hành có thể khởi phát TTNAT (halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane và desflurane) ở những cá nhân nghi ngờ. Trong phòng thí nghiệm, halothane là thuốc khởi phát mạnh nhất khi so sánh với các thuốc mê khác ở cùng nồng độ. Các thuốc mê mới hơn, sevoflurane và

desflurane, có liên quan với một vài ca với khởi phát âm thầm. Thí dụ, các biểu hiện của TTNAT chỉ trở nên rõ ràng sau 3 giờ gây mê với sevoflurane trong khi phản ứng TTNAT bị khởi phát bởi halothane thường xảy ra trong giờ đầu tiên. Tuy nhiên, trong một số trường hợp khác, phản ứng TTNAT xảy ra rầm rộ trong 10 phút sau khi gây mê với halothane

Tôi đã nói đến sự cứng cơ và ly giải cơ vân khi dùng succinylcholine cho người nghi bị TTNAT. Ở đây có nhiều tranh cãi là liệu succinylcholine có thể khởi phát biểu hiện chuyển hóa của TTNAT khi không phối hợp với thuốc mê hô hấp mạnh hay không. Người ta cho rằng succinylcholine mỗi cơ vân của người nghi bị TTNAT để bị khởi phát sau khi dùng thuốc mê hô hấp mạnh.

Các thuốc an toàn để dùng cho BN nghi bị TTNAT

Tất cả các thuốc mê tĩnh mạch, tất cả thuốc phiện và thuốc giảm đau khác, tất cả các thuốc dẫn cơ không khử cực, tất cả thuốc tê và nitrous oxide (và xenon) đều an toàn khi dùng cho BN nghi bị TTNAT. Tất cả các thuốc chống nôn đường như an toàn và cũng an toàn khi dùng neostigmine và thuốc kháng choline.

Chuẩn bị máy gây mê và dụng cụ

Không giống như phản vệ, sự khởi phát TTNAT là hiện tượng có liên quan với liều dùng. Tuy nhiên, không cần thiết phải loại bỏ tất cả vết của thuốc mê bốc hơi của máy gây mê và dụng cụ. Nồng độ phơi nhiễm tối đa thay đổi từ 2 đến 50 phần triệu (PPM) trong các quốc gia khác nhau và tôi cho rằng 50-100 ppm dường như không có tác hại nào trên người nghi bị TTNAT. Máy gây mê hiện đại có thể chuẩn bị tương đối nhanh để đạt nồng độ thuốc mê xuống dưới 50 ppm. Nếu có thể, phải lấy đi các thành phần có cao su, nhựa và silicone và thay vào bằng dụng cụ mới. Có thể dùng một đường ống thở mới, và khi có liên quan, dùng vôi soda mới. Với máy gây mê căn bản không có máy thở, máy này có thể làm sạch thuốc mê bằng cách tráng hệ thống máy bằng cách cài đặt lưu lượng kế oxygen 10 lít/phút trong 5 phút. Máy gây mê phức hợp có máy thở có thể tác dụng như dự trữ tiềm năng của thuốc mê bị hấp thu, phải thay vôi soda đang dùng, tráng máy với lưu lượng oxygen 10 lít/phút. Lúc đầu, tráng qua đường ống thở mà không đi qua máy thở. Sau đó 10 phút, bật máy thở và thông khí với phổi giả với oxygen 10 lít/phút trong 15 phút. Sau đó thay vôi soda mới và máy đã sẵn sàng để dùng. Khuyến nên giữ lưu lượng khí mới ít nhất 3 lít/phút trong suốt cuộc mổ để bảo đảm là đường ống vẫn tiếp tục được tráng và mở.

Chăm sóc sau mổ

Tại phòng Hồi tỉnh, tiếp tục theo dõi tần số thở, ECG, độ bão hòa oxy và nhiệt độ trong vòng 1 giờ sau khi ngừng thuốc mê. Trong trường hợp bị phơi nhiễm với thuốc khởi phát TTNAT do bất cẩn, người ta tin rằng các phản ứng TTNAT sẽ lộ rõ trong vòng 60 phút sau khi ngừng thuốc. Nếu không có bằng chứng của tăng chuyển hóa sau 1 giờ thì có thể chăm sóc BN như các BN khác. Bất kỳ tình trạng sốt nào xảy ra sau thời gian này là không có liên quan với TTNAT. Tuy nhiên, nên khuyến BN báo cáo ngay nếu có nước tiểu màu xá xị.

Tài liệu tham khảo

1. Denborough MA, Lowell RR. (1960). Anaesthetic deaths in a family. Lancet, II:15.
2. Hopkins PM. (2000). Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. Br J Anaesth; 85(1): 118-28.

3. Hopkin PM. (2006). Skeletal muscle physiology: continuing education in anesthesia. Crit Care Pain; 6: 1-6.
4. Hopkin PM, Hartung E, Wappler F. (1998). Multicentre evaluation of ryanodine contracture testing in malignant hyperthermia. The European Malignant Hyperthermia Group. Br J Anaesth; 80(3):389-94.
5. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. (1994). A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology; 80(4): 771-9.
6. Larach MG. (1989). Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. North American Malignant Hyperthermia. Anesth Analg 69 (4): 511-5.
7. Leary NP, Ellis FR. (1990). Masseteric muscle spasm as a normal response to suxamethonium. Br J Anaesth; 64(6): 488-92.
8. Lopez JR, Alamo L, Jones D, Allen P, Papp L, Gergely J, et al. (1985). Dantrolene reverses the syndrome of malignant hyperthermia by reducing the level of intracellular Ca^{2+} . Biophys J, 47: 313a.
9. Monier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, Kozak-Ribbens G, Nivoxhe Y, Adnet P, et al. (2002). Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology; 97 (5): 1067-74.
10. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S. (2001). European Malignant hyperthermia Group. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. Br J Anaesth; 86(2): 283-7.
11. Van der Spek AF, Fang WB, Ashton-Miller JA, Stohler CS, Carlson DS, Schork MA. (1987). The effects of succinylcholine on mouth opening. Anesthesiology; 67(4): 459-65.
12. A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. The European Malignant Hyperpyrexia Group. (1984). Br J Anaesth; 56(11): 1267-9.