

## EDITORIAL

### MALIGNANT HYPERPYREXIA DURING GENERAL ANAESTHESIA

IN THIS ISSUE we present a series of reports of malignant hyperpyrexia occurring during general anaesthesia. These have occurred in both adults and children, and the majority have had a fatal outcome. While this complication of anaesthesia is sufficiently uncommon that most anaesthetists have not met it, still the frequency with which individual instances of the syndrome have been brought to light by enquiry make it evident that it is by no means rare. The high mortality associated with this event suggests the great importance of close examination of the phenomenon.

A variety of causes have been suggested to explain its occurrence. Of these, the injection of pyrogens or infected material is perhaps the most obvious, and appears to be proven in at least one of the reports in the current literature.<sup>1</sup> However, in the reports published here this possibility has been ruled out entirely in one instance, and the possibility of infection has been ruled out in another. In each of the cases presented in the following reports certain of the clinical findings would seem to be unusual in hyperpyrexia due to the injection of exogenous pyrogens. Other mechanisms suggested for investigation as causative factors include uncoupling of oxidative phosphorylation in the cell, either directly by the action of the anaesthetic agents or by ancillary drugs employed; the development of abnormal enzymes by the liver in response to exposure to drugs; interference with the normal transmitter substances in the temperature-regulating areas of the hypothalamus; an inherited characteristic (perhaps a regulating chromosome inherited as a dominant characteristic) which in some way determines this response to specific substances in some individuals.<sup>2-4</sup>

Whatever the cause may be, the results have to the present time been catastrophic. An unexpected complication during anaesthesia may be difficult to manage under the best of circumstances. When the cause is obscure or unknown the prospect of dealing adequately with the situation may be poor indeed. When the cause is entirely unknown any prospect of successful management must rest on early recognition of the phenomenon and empirical treatment aimed at the control of those features which may damage the patient.

Examination of the reports which follow brings to light certain features common to all, and others which are common to most. The clinical finding which seems most universal and outstanding is the generalized muscle rigidity preceding any recognized rise in body temperature. This rigidity appeared as an abnormal response to a usual dose of succinylcholine in those patients who received this drug, and at a later stage in the course of anaesthesia in those who did not. With a single exception these patients were anaesthetized with a fluorinated hydrocarbon agent (halothane or methoxyflurane). It would appear then that the development of abnormal muscle rigidity after the administration

of succinylcholine, or to the appearance of unexplained rigidity or increase in muscle tone during the course of anaesthesia (especially with halothane or methoxyflurane) should serve as a warning to the anaesthetist that the patient may develop hyperpyrexia.

Present evidence would suggest that survival of the patient under these circumstances may depend on the early application of vigorous methods of cooling coupled with adequate treatment of the metabolic acidosis associated with the hyperpyrexia. It would appear that surface cooling may be adequate in the child. Whether the less favourable relationship of surface area to body mass will make surface cooling ineffective in the adult in these circumstances remains to be proven, but perhaps in adults one might consider the advisability of applying extracorporeal methods.

#### REFERENCES

1. MODEL, J. H. Septicemia as a Cause of Immediate Postoperative Hyperthermia. *Anesthesiology*. 27: 329 (1966).
2. DENBOROUGH, M. A.; FORSTER, J. E.; LOVELL, R. R. H.; MAPELSTON, P. A.; & VILLIERS, J. D. Anaesthetic Deaths in a Family. *Brit. J. Anaes.* 34: 395 (1962).
3. Personal communications, unpublished data.
4. WILSON, R. D.; NICHOLS, R. J.; DENT, T. E.; & ALLEN, C. R. Disturbances of Oxidative Phosphorylation Mechanism as a Possible Etiological Factor in Sudden Unexplained Hyperthermia Occurring during Anesthesia. *Anesthesiology* 27: 231 (1966).

## EDITORIAL

### HYPERPYREXIE MALIGNNE AU COURS DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

DANS CE NUMÉRO DU JOURNAL, nous présentons une série d'articles traitant de cas d'hyperpyrexie maligne qui apparaît au cours de l'anesthésie générale. Cela est arrivé aussi bien chez des adultes que chez des enfants et, dans la majorité des cas, cela s'est terminé par une issue fatale. Bien que cette complication de l'anesthésie soit si peu fréquente que la plupart des anesthésistes ne l'aient pas observée, il n'en demeure pas moins que la fréquence des cas isolés portés à notre connaissance par des enquêtes prouve que l'apparition de ce syndrome n'est pas tellement rare. Le taux élevé de mortalité relié à cette complication incite à attacher une grande importance à l'examen attentif de ce phénomène.

On a émis un grand nombre d'hypothèses pour expliquer ce phénomène. La plus probable semble être l'injection de pyrogènes ou de matériel infecté, et au moins dans un des rapports dans la littérature courante,<sup>1</sup> elle semble être prouvée. Toutefois, parmi les cas rapportés ci-contre, cette possibilité est écartée dans un cas et la possibilité d'infection est également écartée dans un autre cas. Dans chaque cas présenté ci-contre les observations cliniques nous semblent un peu étranges pour être dues à une hyperpyrexie causée par l'injection de pyrogènes exogènes. On a suggéré d'étudier certains autres mécanismes pouvant causer ce syndrome dont: l'absence d'union de la phosphorylation oxydative dans la cellule, soit directement par l'action des agents anesthésiques ou par les médicaments auxiliaires employés, la fabrication d'enzymes anormales par le foie en réponse à la présence des médicaments, une perturbation des substances transmettrices normales dans les parties du thalamus régulatrices de la température, une caractéristique héréditaire (peut-être un chromosome régulateur héréditaire comme caractéristique dominante) qui, de certaine façon, détermine cette réponse à des substances spécifiques chez certains individus.<sup>2-4</sup>

Quelle que soit la cause de ce phénomène, jusqu'ici les résultats ont été catastrophiques. Au cours d'une anesthésie, une complication imprévisible peut poser des problèmes difficiles même dans les meilleures circonstances. Quand la cause d'une telle complication est obscure ou inconnue, il devient encore plus difficile d'adopter une ligne de conduite adéquate. Lorsque la cause est inconnue, le seul espoir d'une ligne de conduite qui mènera au succès repose sur la constatation précoce du phénomène et un traitement empirique visant au contrôle des symptômes qui peuvent faire du tort au malade.

L'examen des cas rapportés ci-contre permet de mettre en vedette certains facteurs communs à tous les cas et d'autres qui sont communs à la plupart des cas. L'observation clinique qui semble la plus universelle de même que la plus étonnante est la rigidité musculaire généralisée qui précède toutes les élévations de température observées. Cette rigidité apparaît comme une réponse anormale à une dose habituelle de succinylcholine chez des malades qui ont reçu ce

médicament et, à un moment plus tardif au cours de l'anesthésie chez d'autres qui n'ont pas reçu ce médicament. A l'exception d'un seul, ces malades ont été anesthésiés avec un agent hydrocarbone fluoriné (l'halothane ou le méthoxyflurane). Il semblerait donc alors que l'apparition d'une rigidité musculaire anormale à la suite de l'administration de succinylcholine ou l'apparition d'une rigidité inexplicquée ou une augmentation du tonus musculaire au cours d'une anesthésie (particulièrement avec l'halothane ou le méthoxyflurane) devraient servir d'avertissement ou d'alarme pour l'anesthésiste: ce malade peut déclencher une hyperpyrexie.

Il est actuellement manifeste que la survie du malade dans de telles circonstances peut dépendre de la précocité de l'installation de méthodes vigoureuses de refroidissement en même temps que d'un traitement adéquat de l'acidose métabolique qui accompagne l'hyperpyrexie.

Il semblerait que, chez l'enfant, le refroidissement périphérique soit suffisant. Chez l'adulte, est-ce que le rapport moins favorable de la surface du corps par rapport à la masse rend le refroidissement périphérique moins efficace dans ces circonstances, cela reste à être démontré; mais, chez l'adulte, il serait peut-être à conseiller de recourir à la circulation extracorporelle.

#### REFERENCES

1. MODEL, J. H. Septicemia as a Cause of Immediate Postoperative Hyperthermia. *Anesthesiology*. 27: 329 (1966).
2. DENBOROUGH, M. A.; FORSTER, J. E.; LOVELL, R. R. H.; MAPPELLSTON, P. A.; & VILLIERS, J. D. Anaesthetic Deaths in a Family. *Brit. J. Anaes.* 34: 395 (1962).
3. Communications personnelles, données inédit.
4. WILSON, R. D.; NICHOLS, R. J.; DENT, T. E.; & ALLEN, C. R. Disturbances of Oxidative Phosphorylation Mechanism as a Possible Etiological Factor in Sudden Unexplained Hyperthermia Occurring during Anesthesia. *Anesthesiology*. 27: 231 (1966).