Marilyn Green Larach MD FAAP
Baltimore, Maryland, U.S.A.

Editorials

Should we reassess the susceptibility of MH patients?

IN this issue of the Canadian Journal of Anaesthesia, Drs. Bachand and colleagues present us with a remarkable study, *Clinical Reassessment of Malignant Hyperthermia in Abitibi-Témiscamingue*. As a result of their extraordinary efforts, more than 1,000 individuals in Northwest Quebec will lose their malignant hyperthermia (MH) susceptible label. The percentage of individuals considered at high risk for MH susceptibility will decrease by 60% (1.2% → 0.47%).

These important results were produced by the convergence of several factors. First, Dr. Bachand and her colleagues successfully contacted 1,546 individuals, retrieved 2,073 medical charts, and evaluated 1,597 general anaesthetic records to determine the likelihood of an MH event. Second, every MH susceptible individual asked to participate in this study, gave consent for inclusion. Third, Catholic parish registers provided investigators with four centuries of outstanding genealogical documentation so that complete ascending family trees from 20th century probands to their 17th century ancestors could be constructed.

Fourth, in 1994, a panel of international MH experts developed a clinical grading scale to provide a clinical case definition for the MH syndrome.¹ The MH clinical grading scale uses standardized clinical criteria and does not rely on other MH laboratory diagnostic tests. The grading scale asks the anaesthetist to judge the appropriateness of various clinical signs considered in the context of the patient's anaesthetic technique, underlying medical diseases, and procedure. Only clinical signs considered inappropriate for the clinical situation are used to score the likelihood that an adverse reaction to anaesthesia is an MH event. The grading scale may underestimate the likelihood of an MH event if an anaesthetic was aborted early in the course of a reaction, if patient monitoring was incomplete (especially absent capnography) or essential laboratory studies were not performed (e.g., arterial blood gas analysis). The clinical grading scale was developed to standardize the diagnosis of

MH susceptibility so that research studies such as Dr. Bachand's could be conducted. Fifth, in the past decade, the North American Malignant Hyperthermia Group and Registry standardized and validated the MH diagnostic muscle biopsy (North American caffeine halothane contracture test) facilitating the determination of MH susceptibility in the study population.^{2,3,4}

Why should clinicians care about clinically reassessing individuals labelled as MH susceptible? Given the availability of dantrolene and modern intravenous anaesthetic agents, how much damage can an erroneous diagnosis of MH susceptibility cause? I believe clinicians should apply a label of MH susceptibility to a patient only after careful investigation for the following reasons.

Mislabeling a patient as MH susceptible prevents the anaesthetist from using the full range of anaesthetic medications helpful in the management of patients with serious co-existing diseases. For example, potent inhalational anaesthetics are very helpful in the management of patients with status asthmaticus or epiglottitis but will be contraindicated for patients inappropriately labelled MH susceptible.

Mislabeling patients leads to increased use of expensive and scarce medical resources. When a patient is considered MH susceptible, he will spend additional time in the post anaesthesia care unit and hospital prior to discharge. Additionally, patients may need to be referred to tertiary care facilities at a distance from their homes. Mislabeling families may trigger unnecessary, expensive, and invasive MH diagnostic muscle biopsies of the proband's relatives.

Individuals mislabeled as MH susceptible will not have the opportunity to enroll in the military forces. Those mislabeled as MH susceptible must acquire *and* wear Medic-Alert bracelets or necklaces which mark MH susceptible children as different from their peers. When MH susceptible adolescents try to abandon these labelling devices, serious family discord may ensue. Finally, patients mislabeled as MH susceptible

are incorrectly phenotyped and will confound otherwise well-conducted molecular genetic studies.⁵

What should the clinician do when he is asked to anaesthetize an "MH susceptible" patient for an elective procedure and the patient lives outside of Abitibi-Témiscamingue? Ask the patient if he has been registered in The North American Malignant Hyperthermia Registry. If he has, then a one page summary of the patient's MH history may be obtained by calling the Registry database manager at (717) 531-6936. Before calling, know the patient's full name and birth date, and the patient's mother's maiden name. Some patients have undergone MH diagnostic muscle biopsy but have not been registered in the Registry; in these cases, the individual MH biopsy centre director should be contacted. The director may wish to reassess biopsy outcome using updated criteria if it was performed before the North American standards were adopted in 1987.

If the patient is unregistered and has never submitted to a biopsy, ask the patient how he acquired his MH susceptibility label. Obtain and review the anaesthesia and hospital records of the patient or the patient's relative who experienced an adverse anaesthetic event. Records are most valuable when they are legible, and contain serial observations of vital signs including temperature, oxygen saturations, and expired carbon dioxide measurements. A written note by the anaesthetist summarizing perioperative events will be especially helpful. If monitoring and laboratory testing was adequate, the MH clinical grading scale may serve as a guide to the likelihood that the adverse anaesthetic event was an MH event. Remember to discount abnormal signs attributable to a separate medical problem e.g., loss of airway, sepsis, neuroleptic malignant syndrome, or thyrotoxicosis. The MH biopsy centre directors or MH Hotline consultants will help you with this review and may be contacted through the MHA (416) 340-3238 or MHAUS (800) 986-4287. The MH diagnostic muscle biopsy is the only laboratory test considered to be predictive of MH susceptibility.

If insufficient time is available to evaluate an individual's MH susceptibility prior to an urgent or emergency anaesthetic, manage the patient as MH susceptible. Use a properly prepared anaesthesia machine, avoid MH triggering anaesthetic agents, and confirm that adequate supplies of dantrolene are readily available. Following the anaesthetic, refer the patient to MHA so that MH experts can reassess your patient's susceptibility.

Successful reassessment of even one patient's MH susceptibility status is a lengthy process demanding time and good medical judgment. The efforts of

Drs. Bachand and colleagues to reassess the MH susceptibility status of more than 1,500 patients are heroic. For the 1,000 patients who have had their MH susceptibility label rescinded, the investigators' labours have produced an immediate positive result. In the future, this innovative paper will make a lasting contribution when molecular genetic investigators use Dr. Bachand and colleague's carefully and correctly phenotyped subjects to identify additional loci responsible for MH susceptibility.

Faut-il réévaluer les patients susceptibles à l'hyperthermie maligne ?

Ce mois-ci, le *Journal canadien d'anesthésie* publie une étude remarquable du Dr Bachand et de son équipe intitulée *Clinical Reassessment of Malignant Hyperthermia in Abitibi-Témiscamingue* (Réévaluation clinique de l'hyperthermie maligne en Abitibi-Témiscamingue). Grâce à leur travail exceptionnel, plus de 1000 ressortissants du Nord-Ouest du Québec perdront l'étiquette de susceptibilité à l'hyperthermie maligne (HM). Le pourcentage d'individus considérés comme susceptibles à l'HM (HMS) diminuera de 60% (1,2% à 0,47%).

Les auteurs ont pu obtenir ces résultats en accordant plusieurs éléments. D'abord, le Dr Bachand et ses collègues ont réussi à prendre contact avec 1 546 individus, ont récupérés 2 073 dossiers médicaux et évalué les protocoles de 1 597 anesthésies générales dans le but de déterminer l'occurrence des épisodes HM. Deuxièmement, tous les individus HMS sollicités pour leur participation à l'étude ont donné leur accord. Troisièmement, les registres des paroisses catholiques ont fourni aux chercheurs quatre siècles de documents généalogiques de première classe de sorte qu'ils ont pu remonter les ascendances familiales de contemporains jusqu'à leurs ancêtres du 17^e siècle.

Quatrièmement, en 1994, un comité d'experts internationaux en matière d'HM élaborait une échelle de gradation clinique dans le but de fournir une définition clinique pour le syndrome HM.¹ Cette échelle utilise des critères cliniques standardisés et ne repose pas sur des épreuves de laboratoire diagnostiques. L'échelle de gradation demande à l'anesthésiste de juger de la pertinence de divers signes cliniques considérés dans le contexte de la technique anesthésique,

des affections médicales sous-jacentes et de l'intervention. Seuls les signes cliniques considérés comme incompatibles avec la situation clinique sont utilisés pour estimer si une réaction anesthésique défavorable comme un épisode d'HM est survenue. Cette échelle de gradation peut sous-estimer la probabilité d'un incident associé à l'HM si l'anesthésie a été cessée au moment d'une réaction en l'absence d'un monitoring adéquat (par ex. un capnographe) ou si des épreuves de laboratoire essentielles manquaient (par ex. la gazométrie artérielle). L'échelle de gradation clinique a été développée pour standardiser le diagnostic de HMS permettant ainsi la réalisation d'études comme celle du Dr Bachand. Cinquièmement, le *North American Malignant Hyperthermia Group and Registry* a standardisé et validé le diagnostic de l'HM par biopsie musculaire (le test de contracture à la caféine nord-américain) et ainsi aidé à préciser la susceptibilité HM dans une population donnée.^{2,3,4}

Qu'est-ce qui pourrait inciter les cliniciens à réviser la classification d'individus HMS ? Avec l'arrivée du dantrolène et de nouveaux agents intraveineux, quel tort peut causer une erreur diagnostique ?

Classer incorrectement un patient HMS empêche l'anesthésiste d'utiliser la gamme complète des produits anesthésiques efficaces pour la prise en charge de patients atteints de maladies associées graves. Par exemple, les anesthésiques inhalatoires puissants occupent une place importante dans la gestion du status asthmaticus et l'épiglottite alors qu'ils sont contre-indiqués pour des patients étiquetés HMS.

Une classification erronée augmente l'utilisation de ressources médicales coûteuses et déjà rationnées. Le patient classé HMS séjournera plus longtemps à l'unité des soins postanesthésiques et à l'hôpital. En outre, certains patients devront être dirigés vers un centre de soins tertiaires loin de leur endroit de résidence. Un faux classement peut occasionner dans une famille suspecte d'HM des biopsies musculaires inutiles, coûteuses et traumatisantes.

Les individus faussement classés comme HMS perdront leur aptitude à faire partie des forces armées. Ils devront acquérir et porter des bracelets ou de colliers *medic-alert* qui les identifieront comme des êtres différents. Les tentatives d'abandon de ces marques distinctives par des adolescents faussement étiquetés pourront provoquer des disputes familiales. Finalement, les patients faussement classés comme HMS sont mal phénotypés et brouilleront le déroulement des études génétiques moléculaires par ailleurs bien conduites.⁵

Quelle doit être l'attitude du clinicien quand on lui demande d'anesthésier un HMS pour une intervention non urgente et que ce patient n'habite pas l'Abitibi-

Témiscamingue ? Demandez-lui s'il est enregistré au *North American Malignant Hyperthermia Registry*. S'il l'est, il est possible d'obtenir un résumé d'une page de l'histoire HM du patient en appelant le registraire au (717) 531-6936. Toutefois, avant d'appeler, il faut connaître son nom complet, sa date de naissance et le nom de sa mère. Certains patients ayant subi une biopsie musculaire diagnostique pour l'HM peuvent être absents du registre ; dans ce cas, il faut prendre contact avec le directeur du centre où la biopsie a été effectuée. Le directeur pourrait désirer revoir le résultat de la biopsie à la lumière de la dernière mise à jour des critères si elle a été effectuée avant l'adoption en 1987 des standards nord-américains.

Si le patient n'est pas enregistré et n'a jamais subi de biopsie musculaire, demandez-lui comment il a acquis l'étiquette d'HMS. Obtenez et révissez son protocole d'anesthésie et son dossier hospitalier et celui des membres de sa famille qui ont présenté des réactions anesthésiques suspectes. Les dossiers sont très utiles lorsqu'ils sont lisibles et contiennent des observations en série de signes vitaux comme la température, la saturation en oxygène et la capnographie. Une note écrite par l'anesthésiste résumant les événements périopératoires sera particulièrement utile. Si le monitoring et les études de laboratoire étaient conformes aux normes, l'échelle de gradation clinique servira de guide pour évaluer la probabilité que l'hyperthermie maligne ait été la cause de l'incident survenu pendant l'anesthésie. Il ne faut pas tenir compte de symptômes causés par des affections spécifiques, par ex. l'obstruction respiratoire, le sepsis, le syndrome malin des neuroleptiques ou la thyrotoxicose. Les directeurs des centres de biopsie ou les consultants téléphonique en HM peuvent aider à cette révision et on peut les rejoindre par le MHA (416) 340-3238 ou MHAUS (800) 986-4287. La biopsie musculaire est la seule épreuve de laboratoire qui permet de prédire la susceptibilité HM.

Si, dans des situations d'urgence, vous manquez de temps pour évaluer la susceptibilité HM avant une anesthésie, il faut traiter le patient comme s'il était HMS. Utilisez un appareil d'anesthésie préparé à cet effet, évitez les agents déclencheurs et confirmez la disponibilité immédiate de dantrolène en quantité suffisante. Après l'anesthésie, référez le patient au MHA de façon à ce que des experts puissent réévaluer la susceptibilité HM.

Le processus de réévaluation de l'état d'un seul HMS est lent et exige un bon jugement médical. Les efforts du Dr Bachand et de ses collègues pour réévaluer plus de 1 500 HMS sont héroïques. Pour les 1 000 patients dont le statut de susceptibilité HM a

été annulé, le travail des chercheurs a été un succès immédiat. Cet article innovateur sera une contribution importante le jour où les chercheurs en génétique moléculaire utiliseront les sujets phénotypés minutieusement et correctement pour identifier d'autres locus responsables de la susceptibilité HM.

References

- 1 Larach MG, Localio AR, Allen GC, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994; 80: 771-9.
- 2 Larach MG, for the North American Malignant Hyperthermia Group. Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. *Anesth Analg* 1989; 69: 511-5.
- 3 Larach MG, Landis JR, Bunn JS, Diaz M, The North American Malignant Hyperthermia Registry. Prediction of malignant hyperthermia susceptibility in low-risk subjects. An epidemiologic investigation of caffeine halothane contracture responses. *Anesthesiology* 1992; 76: 16-27.
- 4 Larach MG, Landis JR, Shirk BS, Diaz M, The North American Malignant Hyperthermia Registry. Prediction of malignant hyperthermia susceptibility in man: improving sensitivity of the caffeine halothane contracture test. *Anesthesiology* 1992; 77: A1052.
- 5 MacLennan DH. Discordance between phenotype and genotype in malignant hyperthermia. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 397-401.