Gerald V. Goresky MDCM FRCPC
Robin G. Cox MBBS FRCPC

Inhalation anesthetics and Duchenne's Muscular Dystrophy

MYOGLOBINURIA is an uncommon complication of a simple anesthetic. Cardiac arrest with or without the appearances of Malignant Hyperthermia (MH) is an even more dramatic complication. It has been suggested that Duchenne's and Becker's muscular dystrophies (two of a group of diseases classified as dystrophinopathies) predispose patients to developing these complications when an inhalational anesthetic has been administered.

In this edition of the *Journal*, Obata, Yasumi, Suzuki, Nakajima, and Sato implicate one of our newer inhalation agents, sevoflurane as a causative agent of rhabdomyolysis following the administration of an anesthetic to a child with Duchenne's muscular dystrophy (DMD). In this case report, they describe the occurrence of acute rhabdomyolysis in a patient who received sevoflurane during strabismus repair. No muscle relaxants were given, and it is unlikely that the other agents used, hydrocortisone, diclofenac, or nitrous oxide, contributed to this complication. Although rhabdomyolysis in patients with DMD has been associated with halothane, isoflurane, and enflurane, it has not been described in association with the administration of sevoflurane.

Rhabdomyolysis, with or without cardiac arrest can occur with inhalation anesthetics in patients with DMD, even if succinylcholine is avoided. Halothane and isoflurane alone have been implicated, as well as many other agents in multiple circumstances unrelated to anesthesia. Rubiano, Chang, Carroll, Sonobolian, and Larson reported the occurrence of myoglobinuria in a five year old boy who had a 12 min anesthetic with halothane, and the child was subsequently demonstrated to have DMD.¹ Chalkiadis and Branch reported acute rhabdomyolysis and cardiac arrest in a child with known Becker's muscular dystrophy who had a 35 min isoflurane anesthetic.² Sethna and Rockoff reported cardiac arrest with asystole in a five year old child with probable DMD after ten min-

utes of halothane anesthesia: in this instance, the patient appeared to have malignant hyperthermia.³ On the basis of this case and others they quoted from the Children's Hospital in Boston, it was recommended that patients with DMD should be treated as though they were susceptible to MH and, therefore, agents which could initiate MH should be avoided.

Although Malignant Hyperthermia can occur in the presence of one of the dystrophinopathies, the hypermetabolism that occurs may be unrelated to MH and it represents a different genetic entity. Gronert *et al.* described two two-year old boys who underwent muscle biopsy that established the histopathological diagnosis of Becker dystrophy in one, and Duchenne dystrophy in the other. Concomitant contracture testing with caffeine or halothane was normal for malignant hyperthermia (MH). They suggested that acute hypermetabolism or acute rhabdomyolysis during anesthesia, in patients with these disorders, is related to the X-linked myopathy and its associated muscle deterioration, rather than to the autosomal dominant MH.⁴ The wide variation in timing and severity of reactions reflect an unpredictability of response for any one individual.

In a recent editorial in *Paediatric Anaesthesia*, Morris provided a balanced view of issues related to anesthetic techniques for patients with DMD. He clearly identifies the reasons succinylcholine is now contraindicated for use in patients with DMD. Although some authors have cautioned against the use of volatile agents, he did not recommend that their use be limited in DMD. He stated that, "there is no strong evidence to confirm that these agents are contraindicated."⁵ There are no large prospective trials of use of inhalation agents in patients with DMD – most of the evidence substantiating complications is based on case reports and muscle analysis of individual patients.

Some anesthesiologists have taken a stronger stand in relation to the use of inhalation agents. In 1983, Rosenberg and Heiman-Patterson recommended cau-

Address correspondence to: Gerald V. Goresky md, Division of Paediatric Anaesthesia, Alberta Children's Hospital, 1820 Richmond Road, SW, Calgary, Alberta T2T 5C7. E-mail:gvgoresk@ucalgary.ca

tion in using triggering anesthetic agents. They quoted evidence that muscle from a patient with DMD was shown to have a positive contracture response to halothane, and provided several clinical descriptions of complications associated with inhalational anesthetics and succinylcholine. These investigators recommended that "precautions appropriate for MH should be considered for DMD patients about to undergo anesthesia."⁶ The subject recently became a matter of discussion on the Paediatric Anaesthesia Conference - Discussion Group (PAC), an internet forum sponsored by the Department of Anaesthesia at the Hospital for Sick Children, Toronto. Strong views regarding both use of and restriction of inhalation agents were expressed. One participant suggested, "I believe that, given the current level of knowledge, ... the anesthetic vapors are contraindicated where a dystrophinopathy is known or suspected. The tragedy is that an asymptomatic child may die as a result of this combination."

Despite the aggressive restrictions recommended by some, other anesthesiologists continue to use inhalation agents in the presence of DMD. Inhalation anesthesia continues to be the most commonly used form of anesthesia for children in many institutions, and the occurrence of rhabdomyolysis and/or cardiac arrest in association with inhalation agents and DMD is rare. Complications do not always occur when inhalation agents are administered to patients with DMD, and the "odds" of having a cardiac arrest are low. As justification, many anesthesiologists claim that they have been using inhalational agents "for years" in this group of patients without seeing any problems. It is possible that some complications are not identified either because they are minor, or because there is no perceived need to report them. It is also possible that older patients with DMD have less muscle mass because of progression of their disease, and they may be less subject to rhabdomyolysis even if inhalation agents are administered. Myoglobinuria may occur more frequently as an unreported complication; when cardiac arrest occurs, there is an increased tendency to report, but only if all the medico-legal issues have been resolved.

For each of us, we need to determine what level of evidence is required to implement changes in our practice. If any of our patients experiences cardiac arrest secondary to the use of inhalation agents in the presence of DMD, it is likely that we would change our practice to avoid having a similar experience. Sethna, Rockoff, Worthen, and Rosnow described four complications which occurred in 27 anesthetics administered to children with DMD over a period of five years.⁷ They expressed concern about the contin-

ued use of potent volatile anesthetics, and recommended that other techniques be considered.

Given that newer intravenous anesthetic agents are readily available, have few side effects, and are commonly used, it should be both safe and efficacious to avoid the use of inhalational agents in specific circumstances. With propofol, remifentanyl and midazolam, it is relatively easy to provide a safe, effective anesthetic, free of volatile agents – so why not consider that in DMD?

It is important that we be reminded about the occurrence of rare complications, so that we look for them and manage them appropriately. For this reason alone, the publication of the case report by Obata *et al.* is important. It is also important, in this instance, because it raises the important issue about the continued use of inhalation agents in patients with the dystrophinopathies. On the basis of infrequent, but severe complications associated with its use in patients with undiagnosed DMD, warnings have been issued about the continued elective use of succinylcholine in boys under eight years of age.⁸ No such similar warning has been issued about the use of inhalational agents. The available evidence suggests that similar complications (hyperkalemia and cardiac arrest), occur, but that they are less frequent.

It is unclear what the threshold for concern should be in establishing consensus about the use of inhalational agents for patients either with, or at risk of having, one of the dystrophinopathies. Opinions are varied: complications are infrequent and rarely severe. Should we not be more aggressive in addressing the issue of the continued use of inhalational agents in the presence of DMD?

Les anesthésiques par inhalation et la myopathie de Duchenne

La myoglobulinurie est une complication rare d'une anesthésie simple. L'arrêt cardiaque, avec ou sans signes d'hyperthermie maligne (HM), est une complication beaucoup plus grave. On a évoqué le fait que les myopathies de Duchenne et de Becker (deux maladies d'un groupe classé comme des myopathies primitives progressives) prédisposent les patients à développer ces complications quand un anesthésique par inhalation leur a été administré.

Dans le présent numéro du Journal, Obata, Yasumi, Suzuki, Nakajima et Sato mettent en cause l'un de nos nouveaux agents par inhalation, le sévoflurane, comme responsable d'une rhabdomyolyse survenue à la suite de l'anesthésie, pour la réparation d'un strabisme, chez un enfant atteint de myopathie de Duchenne (MD). Aucun myorelaxant n'a été administré et il est improbable que les autres médicaments utilisés, l'hydrocortisone, le diclofénac ou le protoxyde d'azote, aient contribué à ces complications. La rhabdomyolyse a déjà été associée à l'halothane, à l'isoflurane et à l'enflurane chez des patients atteints de MD, mais on ne l'a jamais rapportée avec l'administration de sévoflurane.

La rhabdomyolyse, avec ou sans arrêt cardiaque, peut survenir avec l'usage d'anesthésiques par inhalation chez des patients atteints de MD, même si la succinylcholine est évitée. L'halothane et l'isoflurane seulement ont été incriminés, aussi bien que beaucoup d'autres agents, dans de multiples circonstances non reliées à l'anesthésie. Rubiano, Chang, Carroll, Sonobolian, et Larson ont signalé l'occurrence de myoglobinurie chez un garçon de cinq ans qui a subi une anesthésie de 12 min avec de l'halothane et chez qui on a ensuite découvert une MD.¹ Chalkiadis et Branch ont cité une rhabdomyolyse et un arrêt cardiaque chez un enfant, atteint d'une myopathie de Becker connue, qui a reçu une anesthésie de 35 min à l'isoflurane.² Sethna et Rockoff, quant à eux, ont décrit un arrêt cardiaque avec asystole survenu chez un enfant de cinq ans, atteint probablement de MD, après une anesthésie de dix minutes à l'halothane : dans ce cas, le patient a présenté une hyperthermie maligne.³ Sur la base de ce cas cité par les auteurs et d'autres du Children's Hospital de Boston, il a été recommandé que les patients atteints de MD soient traités comme étant susceptibles d'HM et, pour cette raison, que les agents qui pourraient provoquer l'HM soient évités.

Quoique l'hyperthermie maligne puisse survenir en présence d'une myopathie primitive progressive, l'hypermétabolisme qu'on observe peut être sans lien avec l'HM et représenter une entité génétique différente. Gronert *et coll.* ont décrit le cas de deux garçons de deux ans qui ont subi une biopsie musculaire ayant révélé l'histopathologie de la myopathie de Becker chez l'un et la myopathie de Duchenne chez l'autre. L'examen concomitant des contractures avec de la caféine ou de l'halothane n'a pas révélé d'HM. Ils ont suggéré que l'hypermétabolisme aigu ou la rhabdomyolyse aiguë survenant pendant l'anesthésie, chez les patients qui présentent ces myopathies, étaient apparentés à la myopathie liée au chromosome X et à

sa détérioration musculaire associée, plutôt qu'à l'HM autosomique dominante.⁴ La grande variation dans la chronologie et la sévérité des réactions illustre leur imprévisibilité dans tout cas particulier.

Dans un récent éditorial du *Paediatric Anaesthesia*, Morris a présenté une revue rationnelle des questions liées aux techniques anesthésiques utilisées avec les patients atteints de MD. Il identifie clairement les raisons qui motivent la contre-indication de la succinylcholine chez ces patients. Certains auteurs ont fait des mises en garde contre l'usage d'agents volatils, mais Morris ne recommande pas qu'on en limite l'usage dans les cas de MD. Il déclare qu'«il n'y a pas de preuve formelle pour appuyer la contre-indication de ces agents».⁵ Il n'y a pas de grands essais prospectifs sur l'emploi des agents par inhalation chez des patients atteints de MD - la plupart des preuves de complications sont basées sur des études de cas et des analyses musculaires de cas particuliers.

Certains anesthésiologistes ont adopté une position plus ferme quant à l'utilisation des agents par inhalation. En 1983, Rosenberg et Heiman-Patterson ont recommandé d'être prudent avec les agents anesthésiques susceptibles de provoquer de l'HM. Ils ont cité le cas d'un patient atteint de MD chez qui on a mis en évidence une contraction musculaire positive en réaction à l'halothane et ils ont fourni quelques descriptions cliniques de complications associées aux anesthésiques par inhalation et à la succinylcholine. Ces chercheurs ont recommandé que «des précautions appropriées soient envisagées en regard de l'HM chez les patients atteints de MD qui doivent subir une anesthésie».⁶ Le sujet a été abordé récemment à une réunion d'un groupe de discussion sur l'anesthésie pédiatrique (Paediatric Anaesthesia Conference - Discussion Group, PAC), un forum internet parrainé par le Département d'anesthésie de l'Hôpital pour enfants malades (Hospital for Sick Children) de Toronto. On y a exprimé des arguments solides autant sur l'usage que sur la restriction des agents par inhalation. Un participant a déclaré : «Je crois, étant donné l'état actuel de nos connaissances,... que les vapeurs anesthésiques sont contre-indiquées dans les cas où une myopathie primitive progressive est évidente ou présumée. La mort tragique d'un enfant peut être le résultat de cette combinaison».

Malgré les restrictions convaincues de certains, d'autres continuent d'utiliser les agents par inhalation en présence de MD. Cette anesthésie est toujours la forme la plus utilisée chez les enfants dans de nombreux établissements de santé et l'occurrence de rhabdomyolyse et/ou d'arrêt cardiaque associée aux agents par inhalation et à la MD est rare. Il n'y a pas toujours

de complications lors de l'administration d'agents par inhalation en présence de MD et les «risques» de subir un arrêt cardiaque sont faibles. Pour justifier leur point de vue, de nombreux anesthésiologistes disent qu'ils utilisent des agents par inhalation «depuis des années» chez ces patients sans avoir eu quelque problème que ce soit. Il est possible que certaines complications ne soient pas identifiées, parce qu'elles sont minimales, ou parce qu'il n'y a pas de raison évidente de les signaler. Il est aussi possible que les patients plus âgés atteints de MD aient une masse musculaire réduite à cause de la progression de leur maladie et qu'ils soient moins sujets à la rhabdomyolyse même si des agents par inhalation leur sont administrés. La myoglobulinurie peut être souvent l'une des complications non signalées. Quand l'arrêt cardiaque se produit, on a davantage tendance à le dire, mais seulement si tous les aspects médico-légaux ont été résolus.

Il est nécessaire que chacun détermine le niveau d'évidence scientifique requis à la mise en application d'un changement de pratique. Si l'un de nos patients atteint de MD subit un arrêt cardiaque secondaire à l'usage d'agents par inhalation, il est probable que nous allons changer notre pratique pour éviter la répétition d'un tel événement. Sethna, Rockoff, Worthen et Rosnow ont décrit quatre complications survenues pendant 27 anesthésies administrées au cours de cinq années à des enfants atteints de MD.⁷ Ils ont exprimé leur inquiétude au sujet de l'usage des anesthésiques volatils puissants et ils recommandent que d'autres techniques soient envisagées.

Puisqu'on peut se procurer facilement d'autres anesthésiques intraveineux qui ont moins d'effets secondaires et sont plus couramment utilisés, il serait tout autant sûr qu'efficace d'éviter l'usage d'agents par inhalation dans des circonstances spécifiques. Le propofol, le rémifentanyl et le midazolam permettent assez facilement de réaliser une anesthésie sûre et efficace, sans agent par inhalation - alors pourquoi ne pas en tenir compte dans les cas de MD?

Il est important qu'on nous rappelle l'occurrence de complications rares, ce qui nous amène à vérifier leur présence et à les traiter convenablement. Si ce n'était que pour cette unique raison, la publication du cas cité par Obata *et coll.* est importante. Doublement importante, parce qu'elle soulève la délicate question du maintien de l'usage des agents par inhalation chez les patients atteints de myopathie primitive progressive. En se basant sur les complications rares, mais sévères, associées à leur usage chez des patients dont la MD n'a pas encore été reconnue, on a émis des avertissements au sujet du maintien de l'utilisation planifiée de succinylcholine chez les garçons de moins de

huit ans.⁸ Aucune autre mise en garde de ce type n'a été formulée au sujet des agents par inhalation. Les données publiées laissent supposer que des complications similaires (hyperkaliémie et arrêt cardiaque) se produisent, mais qu'elles sont moins fréquentes.

On n'a pas encore établi clairement le seuil à partir duquel on pourrait faire consensus au sujet de l'utilisation des agents par inhalation pour des patients qui présentent une myopathie primitive progressive ou sont à risque de la développer. Les opinions sont partagées : les complications ne sont pas fréquentes et sont rarement sévères. Ne devrions-nous pas être plus énergique en abordant la question du maintien des agents par inhalation en présence de MD?

References

- 1 Rubiano R, Chang J-L, Carroll J, Sonobolian N, Larson CE. Acute rhabdomyolysis following halothane anesthesia without succinylcholine. *Anesthesiology* 1987; 67: 856-7.
- 2 Chalkiadis GA, Branch KG. Cardiac arrest after isoflurane anaesthesia in a patient with Duchenne's muscular dystrophy. *Anaesthesia* 1990; 45: 22-5.
- 3 Sethna NF, Rockoff MA. Cardiac arrest following inhalation induction of anaesthesia in a child with Duchenne's muscular dystrophy. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 799-802.
- 4 Gronert GA, Fowler W, Cardinet GH III, Grix A Jr, Ellis WG, Schwartz MZ. Absence of malignant hyperthermia contractures in Becker-Duchenne dystrophy at age 2. *Muscle Nerve* 1992; 15: 52-6.
- 5 Morris P. Duchenne muscular dystrophy: a challenge for the anaesthetist (Editorial). *Paediatr Anaesth* 1997; 7: 1-4.
- 6 Rosenberg H, Heiman-Patterson T. Duchenne's muscular dystrophy and malignant hyperthermia: another warning (Letter). *Anesthesiology* 1983; 59: 362.
- 7 Sethna NF, Rockoff MA, Worthen HM, Rosnow JM. Anesthesia-related complications in children with Duchenne muscular dystrophy. *Anesthesiology* 1988; 68: 462-5.
- 8 Anectine® product monograph. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*, 33rd ed. Ottawa: Canadian Pharmacists Association, 1998: 86-7.