

20 let diagnostiky maligní hypertermie v České a Slovenské republice

Klincová M.^{1,2}, Štěpánková D.^{1,2,3}, Schröderová I.^{2,4}, Klabusayová E.¹, Ošťádalová E.⁵, Valášková I.⁵, Fajkusová L.^{2,5}, Zídková J.^{2,5}, Gaillyová R.⁶, Štourač P.^{1,2,3}

¹Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

²Akademické centrum pro maligní hypertermii, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Ústav simulační medicíny Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

⁴Anesteziologicko-resuscitační klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

⁵Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

⁶Ústav lékařské genetiky a genomiky, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Cíl studie: Cílem této publikace bylo popsat výskyt maligní hypertermie (MH) v české a slovenské populaci, včetně genetických výsledků a důvodů hlášení do MH diagnostického centra.

Typ studie: Retrospektivní observační kohortová studie.

Typ pracoviště: Akademické centrum maligní hypertermie Masarykovy univerzity.

Materiál a metody: Zkoumání byli všichni probandi referovaní do našeho diagnostického centra MH od roku 2002 do 2022. Každý proband byl zástupcem jedné nepříbuzné rodiny. Probandi byli vyšetřováni dle diagnostických doporučení aktuálně platných v době hlášení prostřednictvím molekulárně genetického vyšetření a svalového *in vitro* kontrakčního testu (IVCT). Do výsledné analýzy byli zařazeni všichni probandi s ukončenou MH diagnostikou.

Výsledky: Do konce 2022 bylo zaznamenáno v souvislosti s rizikem MH celkem 303 hlášení. Bylo provedeno 236 IVCT testů, 129 negativních a 107 pozitivních. Celkem je v našem souboru 223 osob vnímavých k MH (MHS) ze 75 českých a 8 slovenských rodin. Diagnostická patogenní varianta v genu *RYR1* byla nalezena pouze u 37 MHS rodin (45 %). U 87 rodin byla MH vyloučena (MHN).

Závěr: Za 20 let systematické práce je evidován v naší české a slovenské populaci unikátní soubor 83 MHS rodin. I přes rutinní zpřístupnění nejmodernější diagnostiky MH více než polovina našich MHS rodin nemá potvrzen genetický podklad MH, a může profitovat z vědeckého pokroku a dalšího výzkumu.

Klíčová slova: maligní hypertermie, IVCT, NGS, RYR1, dantrolen.

20 years of malignant hyperthermia in Czechia and Slovakia

Objective: The aim of this publication was to describe the occurrence of malignant hyperthermia (MH) in the Czech and Slovak populations, including genetic results and reasons for reporting to the MH diagnostic centre.

Design: Retrospective observational cohort study.

Setting: Academic Centre of Malignant Hyperthermia of Masaryk University.

Material and methods: All probands referred to our MH diagnostic centre from 2002 to 2022 were enrolled. Each proband was a representative of one unrelated family. Proband was investigated according to diagnostic guidelines valid at the time of reporting by molecular genetic testing and muscle *in vitro* contraction test (IVCT). All probands with completed MH diagnostics were included in the final analysis.

Results: By the end of 2022, there were a total of 303 reports related to the risk of MH. A total of 236 IVCT tests were performed, 129 negatives and 107 positives. There were 223 persons susceptible to MH (MHS) registered from 75 Czech and 8 Slovak families. A diagnostic pathogenic variant in the *RYR1* gene was found only in 37 MHS families (45%). MH was excluded in 87 families (MHN).

Conclusion: In 20 years of systematic work, a unique set of 83 MHS families has been collected in our Czech and Slovak populations. Despite the routine availability of state-of-the-art MH diagnostics, more than half of our MH families do not have a confirmed MH genetic background and can benefit from scientific progress and further research.

Key words: malignant hyperthermia, IVCT, NGS, RYR1, dantrolene.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Dagmar Štěpánková, Ph.D., Stepankova.dagmar@fnbrno.cz

Článek přijat redakcí: 5. 8. 2023; Článek přijat k tisku: 10. 10. 2023

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2023;34(3):103-109

Úvod

Maligní hypertermie (MH) je vzácné, dědičné, život ohrožující farmakogenetické onemocnění vyvolané některými běžně používanými anestetiky – konkrétně jsou to všechna halogenovaná těkavá anestetika a depolarizační svalové relaxans sukcinylcholin [1]. Poprvé byla popsána v šedesátých letech minulého století jako závažná komplikace anestezie s vysokou mortalitou [2]. Podstatou MH je geneticky podmíněná porucha vápníkového transportu nejčastěji přes ryanodinový receptor *RYR1* na membráně sarkoplazmatického retikula myocytů. MH krize je těžká hypermetabolická celotělová reakce na patologicky zvýšenou hladinu vápníku ve svalových buňkách po podání spouštěcích látek. Vápník je kofaktorem mnohých buněčných procesů a zvýšený buněčný metabolismus má za následek vyšší spotřebu kyslíku, nadměrnou produkci CO_2 , produkci tepla a nastartování anaerobního metabolismu. Dochází k depleci ATP potřebného mimo jiné na uvolnění kontrakce svalových vláken. Na úrovni celého organismu dochází k hypoxii, hyperkapnii, acidóze, celkové svalové rigiditě, dále pak k rhabdomyolýze s následnou hyperkalemií, myoglobinurií, až k akutnímu selhání ledvin (AKI). Pokud se včas neléčí, dojde k rozvoji diseminované intravaskulární koagulaci (DIC), kardiovaskulárnímu selhání a smrti. Incidence MH krize je přibližně 1 : 10 000 – 1 : 250 000 anestezii v závislosti na populaci a zvoleném způsobu anestezie [1]. Prevalence genetické abnormality spojené s MH je však několiknásobně vyšší, a to až 1 : 2 750 testovaných jedinců [3]. Zásadní pro zvýšení šance na přežití pacientů bylo nejenom zvýšení povědomí o MH a jejích spouštěcích a rizikových faktorech, ale především objevení dantrolenu v roce 1967. Dantrolen sodium je účinným antidotem proti rozvoji MH, jelikož inhibuje nadměrné vyplavení vápníku do svalové buňky. Mortalita MH dosahovala před zavedením dantrolenu až 60–70 %, léčba epizod MH intravenózním dantrolenem vedla ke snížení očekávané mortality v důsledku MH až na 1,4–5 % [4]. Bohužel i v současné době v zemích, kde dantrolen není běžně dostupný, zůstává mortalita nad 50 % [5]. Čím dříve je MH krize rozpoznána, správně řešena a čím dříve pacient dostane dantrolen, tím vyšší jsou jeho šance na dobrý klinický výsledek a nižší míru následných komplikací [6, 7]. Použití novějších anestetik, nedepolarizujících myorelaxancií, neuroaxiálních nebo regionálních blokad spolu s komplexnější monitorací změnilo dříve typicky fulminantní průběh MH krize na více mitigovalý, oslabený nebo opožděně probíhající [8]. S MH se tak anesteziolog či intenzivista může potkat nejen na operačním sále, ale i na dospávacím pokoji či na jednotkách intenzivní péče. Často se MH krize nestihne rozvinout „na plno“ a může se tak v pooperační době projevat více nespecificky, např. zvýšenou teplotou či různě vyjádřenou rhabdomyolýzou [9].

Podle současného stavu poznání hraje zásadní roli v patofyziologii MH ryanodinový receptor *RYR1* na membráně sarkoplazmatického retikula a napětově závislý vápníkový kanál *Cav1.1* umístěný v T-tubulární membráně myocytů [10, 11]. Genetická dispozice k MH je charakterizována autozomálně dominantním typem dědičnosti v genech *RYR1* a *CACNA1S*. Nedávno byl prokázán třetí gen v kauzálním vztahu s MH – *STAC3*, který kóduje jeden z proteinů účastnících se excitačně-kontrakčního mechanismu ve svalové buňce [12, 13]. Genetická diagnostika v posledních letech zažívá „boom“. I přesto

bylo genetické pozadí MH identifikováno pouze u přibližně 40–60 % pacientů vnímavých k MH [14–18]. Proto je velice pravděpodobné, že v blízké budoucnosti budou detekovány další geny.

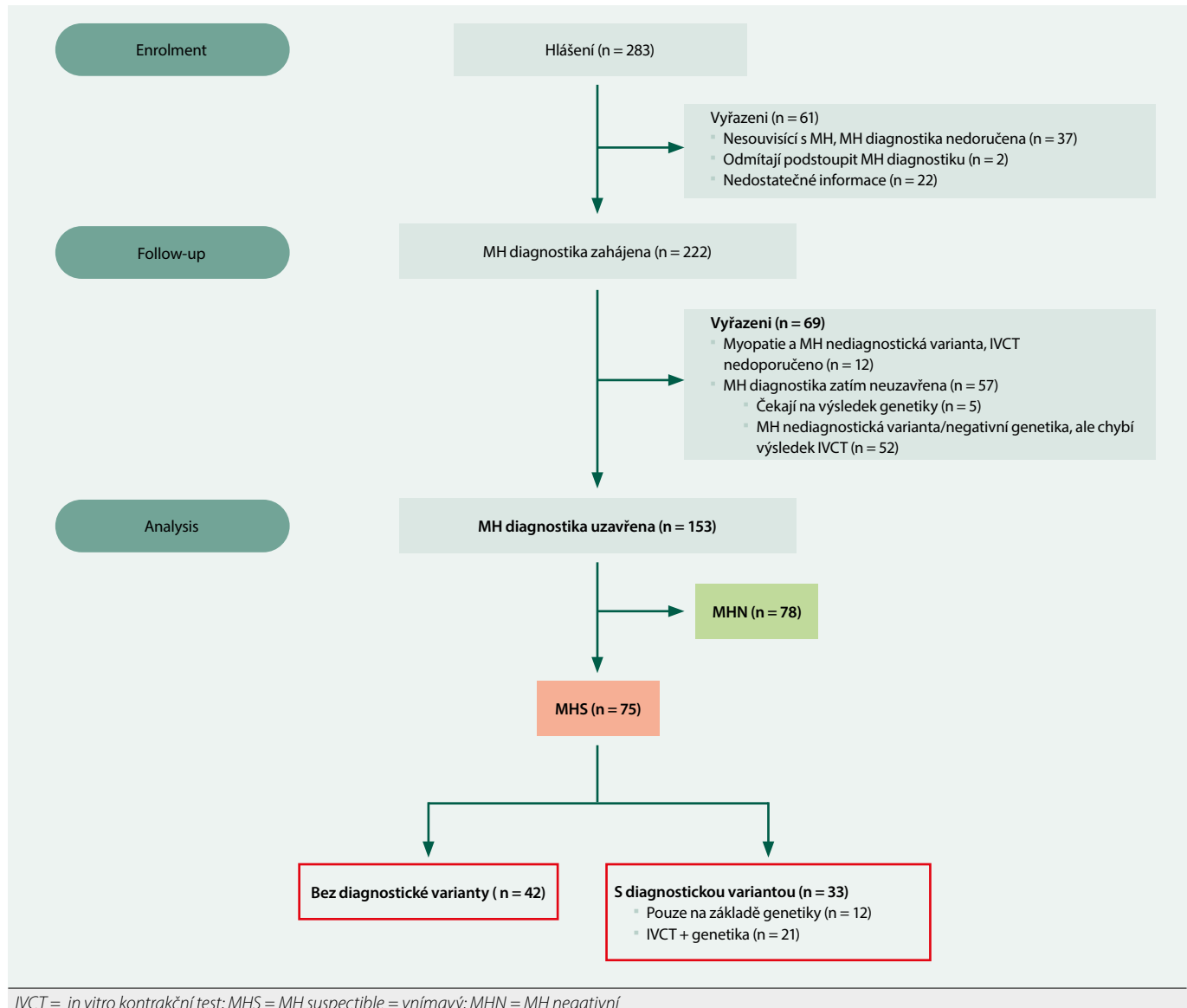
Zatímco v Evropě existuje mnoho center MH, v postsocialistické střední a východní Evropě funguje pouze jedno diagnostické centrum MH nacházející se v Brně. Diagnostika MH je v České republice dostupná od roku 2002, kdy doktorka Dagmar Štěpánková začala se systematickým vyhledáváním rizikových pacientů a rodin a rovněž se začalo s prvním molekulárně-genetickým testováním ve Fakultní nemocnici Brno (FN Brno) [19]. První In vitro kontrakční test (IVCT) byl u nás pacientovi proveden v roce 2003 [20]. Diagnostická IVCT laboratoř pod vedením doktorky Ivany Schröderové vznikla při Anesteziologicko – resuscitační klinice Fakultní nemocnice u sv. Anny (ARK FNUSA) v Brně za pomoci významných osobností především ze Švýcarské Basileje – jmenovitě prof. Karla Škarvana a prof. Alberta Urwylera, tehdejšího prezidenta European Malignant Hyperthermia Group (EMHG). Vzhledem k modernímu poznání, progresi diagnostických metod, nutnosti multidisciplinárního přístupu a sdílení dat bylo v září 2021 prohloubení dosavadní spolupráce formalizováno pod hlavičkou Akademického centra pro maligní hypertermii Lékařské fakulty Masarykovy univerzity (ACMH MU). Toto centrum zastřešuje a spojuje 4 pracoviště zabývající se anesteziologickou či genetickou problematikou MH u dětí i dospělých ve dvou fakultních nemocnicích v Brně a nadále poskytuje služby českým i slovenským pacientům. IVCT laboratoř ACMH MU byla v roce 2022 akreditována jako oficiální laboratoř EMHG. Bližší informace o ACMH MU včetně praktických pokynů a kontaktů k hlášení pacientů naleznete na webové stránce (<https://mh.registry.cz/>).

Primárním cílem této publikace bylo popsat incidenci MH v naší populaci. Sekundárním cílem bylo popsat patogenní varianty detekované v naší populaci. Vedlejším cílem bylo popsat důvody hlášení do ACMH MU a přinést odborné společnosti aktuální informace o problematice MH v České a Slovenské republice.

Soubor a metody

V této retrospektivní observační kohortové studii byli zkoumáni všichni probandi referováni do našeho diagnostického centra MH od roku 2002 do konce roku 2022. Každý proband reprezentoval jednu nepříbuznou rodinu. Probandi byli vyšetřováni striktně dle diagnostických doporučení EMHG aktuálně platných v době hlášení prostřednictvím molekulárně genetického vyšetření a svalového In vitro kontrakčního testu (IVCT) [21, 22]. Do výsledné analýzy byli zařazeni všichni probandi s ukončeným diagnostickým procesem a jasnou diagnózou stran MH. Česká a slovenská kohorta byla hodnocena samostatně. Data byla popsána deskriptivně pomocí Microsoft Office 365 Excel (Microsoft Corporation).

Diagnostika MH: Diagnostický algoritmus MH se v posledních několika letech zásadně změnil, zejména v důsledku pokroku v molekulárně genetické diagnostice. Seznam prokazatelně patogenních diagnostických variant MH je dostupný na stránkách EMHG a každým rokem narůstá [23]. Stále však přibližně polovina rodin diagnostickou variantu v kandidátních genech nemá. IVCT je proto doposud považován za zlatý standard, protože definitivně a jednoznačně MH potvrdí nebo

Schéma 1. Diagram souboru českých probandů hlášených pro suspektní riziko maligní hypertermie (MH)

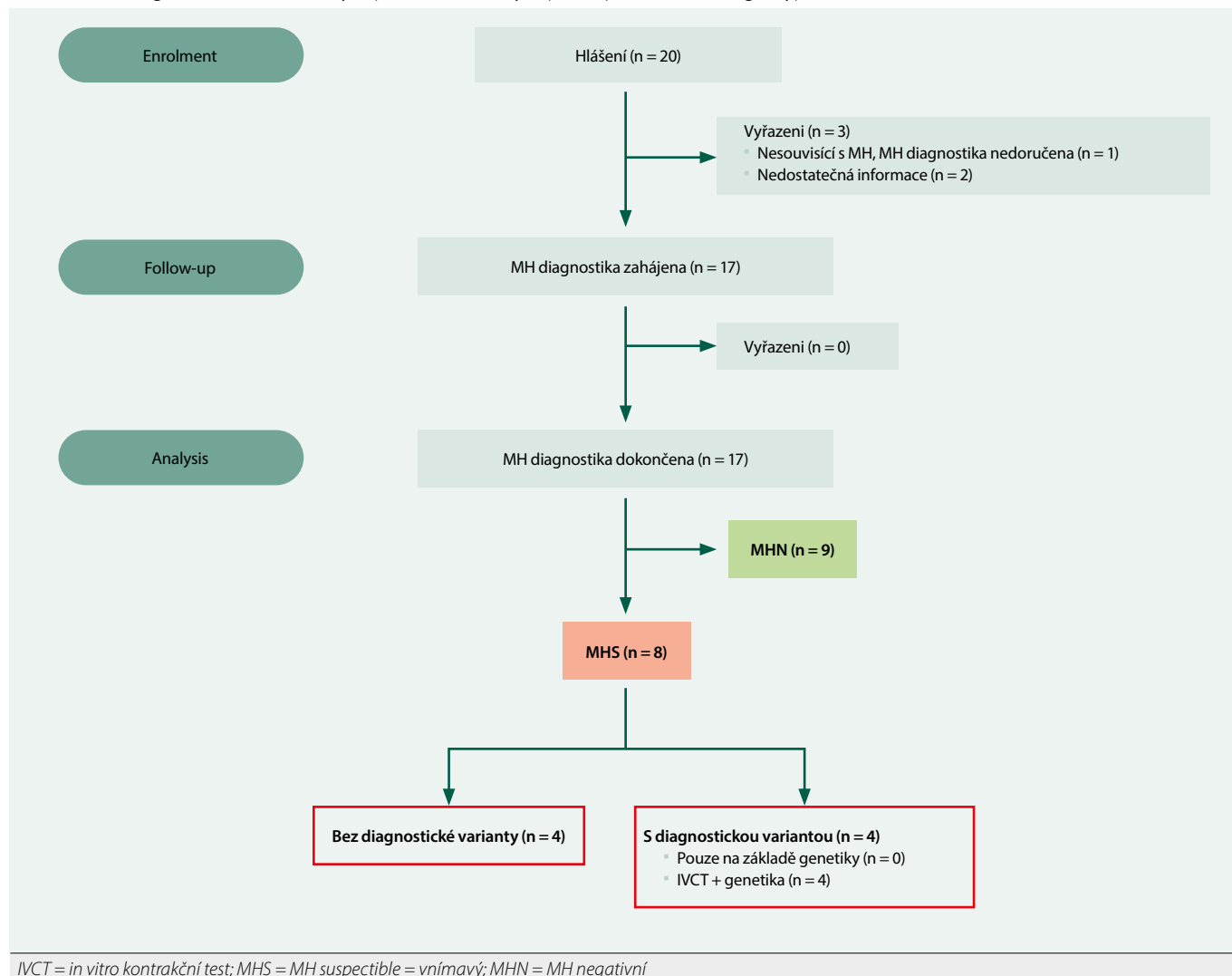
vyloučí [24]. Jeho hlavní nevýhodou je výrazně vyšší invazivita. Zatímco před rokem 2015 musel být nález patogenní diagnostické varianty v každé rodině spojen s pozitivním IVCT alespoň u jednoho člena rodiny a teprve poté bylo možné variantu použít k diagnostice příbuzných [21], po vydání nových doporučení v roce 2015 se genetická diagnostika MH výrazně posunula do popředí [22]. Od roku 2015 se diagnostika MH majoritně zahajuje molekulárně genetickým vyšetřením a samotná detekce patogenní diagnostické varianty již stačí k označení pacienta za MH pozitivního, tj. vnímavého k MH (anglicky MH susceptible, MHS), bez nutnosti confirmace diagnózy pomocí IVCT. V případě, že patogenní diagnostická varianta není detekována, nelze MH vyloučit pouze na základě genetického vyšetření a pacient musí pro stanovení konečné diagnózy podstoupit IVCT, který MH definitivně vyloučí nebo potvrdí. MHS pacientům je poté vystaven Průkaz MH pacienta.

IVCT po celou dobu probíhá dle jasné metodiky [21, 22] a pro vykonání testu je nutno získat bloček příčně pruhované svaloviny o velikosti cca 1,5 × 3 cm ze stehenního svalu. Genetická diagnosti-

ka MH je v ČR dostupná od 2002 a v souladu s pokrokem postupně prošla několika fázemi – počínaje sekvenční analýzou 8 exonů genu *RYR1* s největším počtem v té době známých diagnostických variant, později screeningem 33 nejčastějších patogenních variant genu *RYR1* pomocí metody Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), kdy v případě negativního výsledku následovala přímá sekvenční analýza oblastí tzv. „hot spots“ regionů genů *RYR1* a *CACNA1S*. Aktuálně rutinně používáme v diagnostice MH sekvenování nové generace (NGS) genů na neuromuskulárním panelu, pokrývajícím kromě jiného všechny geny v kauzální souvislosti s MH. Vzhledem k pokroku na genetickém poli byly v roce 2020 všechny IVCT pozitivní rodiny bez patogenní varianty rescreenovány na všechny známé diagnostické patogenní varianty podle seznamu EMHG (<https://www.emhg.org/diagnostic-mutations>). Popis sekvenčních variant v genu *RYR1* je založen na kódující referenční sekvenci DNA NM_000540.2.

Pracoviště: Akademické centrum maligní hypertermie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity (ACMH MU) se skládá ze čtyř akademických

Schéma 2. Diagram souboru slovenských probandů hlášených pro suspektní riziko maligní hypertermie (MH)



pracovišť Lékařské fakulty Masarykovy univerzity (LF MU) ve dvou fakultních nemocnicích: Klinika dětské anesteziologie a resuscitace (KDAR) FN Brno a LF MU, Anesteziologicko-resuscitační klinika (ARK) FNUŠA a LF MU, Ústav lékařské genetiky a genomiky FN Brno a LF MU a Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU. Všechny části spolupracují, provozují a zajišťují komplexní diagnostiku MH již od roku 2002.

Souhlas etické komise: Studie byla v rámci AZV projektu NU21-06-00363 „Prohloubení poznatků o etiopatogenezi maligní hypertermie (MH) a zefektivnění diagnostického algoritmu MH pro českou populaci“ schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 62500, Brno, Česká republika (číslo schválení: 20-240620/EK; předseda: PharmDr. Šárka Kozáková; datum schválení: 24. června 2020). Všichni pacienti poskytli písemný informovaný souhlas s použitím svých klinických a laboratorních dat pro další diagnostiku a výzkum související s MH včetně publikace.

Výsledky

V evidenci bylo do konce prosince 2022 v souvislosti s rizikem maligní hypertermie (MH) celkem 303 hlášení, 283 českých (CZ) a 20 slovenských (SK) probandů. Diagnostika MH byla zahájena celkem u 239

probandů, dokončena byla u 170 probandů (Schéma 1 a 2). V daném období bylo provedeno celkem 236 IVCT testů, 129 negativních a 107 pozitivních. V české populaci (Schéma 1) je evidováno 78 (51 %) MH negativních (MHN) rodin, u 75 (49 %) rodin byla naopak MH potvrzena (MHS). Ve slovenské populaci (Schéma 2) je evidováno celkem 9 (53 %) MHN rodin a 8 (47 %) MHS rodin. Ze všech 83 MHS rodin bylo diagnostikováno 223 MHS osob, více než polovina z nich (114) pouze na základě genetického nálezu. Diagnostická patogenní varianta v genu *RYR1* dle seznamu EMHG byla nalezena u 37 (45 %) MHS rodin, u 12 z nich byla celá pozitivní diagnostika provedena pouze molekulárně geneticky, bez nutnosti provést IVCT. V naší české a slovenské populaci bylo nalezeno celkem 15 různých diagnostických variant v genu *RYR1* (Tab. 1). Diagnostické varianty v genech *CACNA1S* a *STAC3* v naší populaci nalezeny nebyly.

Při podrobnější analýze probandů s uzavřenou MH diagnostikou, tj. jasným MH statusem (Tab. 2), bylo zjištěno, že ve skupině MHS probandů bylo více mužů a dětí do 18 let včetně. MHS rodiny měly v databázi více rodinných příbuzných. Nejčastějším důvodem hlášení byly v české populaci komplikace při anestezii (52 %), pozitivní osobní anamnéza (18 %) a pozitivní rodinná anamnéza (11 %). Ve slovenské populaci byli probandi hlášení majoritně na základě komplikací při anestezii (88 %).

Tab. 1. Diagnostické patogenní varianty v genu *RYR1* nalezeny v české a slovenské populaci

RYR1 dg varianta (nukleotid a změna na úrovni aminokyseliny)	Frekvence a počet rodin s dg variantou (n = 37)	Počet jedinců s danou dg variantou (n = 144)
c.6617C > T p.(Thr2206Met)	19 % (n = 7)	39
c.1840C > T p.(Arg614Cys)	16 % (n = 6, 1 SK)	35 (1 SK)
c.6502G > A p.(Val2168Met)	11 % (n = 4)	16
c.7373G > A p.(Arg2458His)	11 % (n = 4)	19
c.7523G > A p.(Arg2508His)	5 % (n = 2, 1 SK)	3 (2 SK)
c.1589G > A p.(Arg530His)	5 % (n = 2)	3
c.1598G > A p.(Arg533His)	5 % (n = 2)	4
c.7048G > A p.(Ala2350Thr)	5 % (n = 2)	3
c.7361G > A p.(Arg2454His)	5 % (n = 2)	4
c.1841G > T p.(Arg614Leu)	3 % (n = 1)	5
c.487C>T p.(Arg163Cys)	3 % (n = 1)	2
c.7063C > T p.(Arg2355Trp)	3 % (n = 1)	1
c.7300G > A p.(Gly2434Arg)	3 % (n = 1)	4
c.488G > T p.(Arg163Leu)	3 % (n = 1 SK)	5 (SK)
c.6488G > A p.(Arg2163His)	3 % (n = 1 SK)	1 (SK)

dg = diagnostická; SK = Slovensko

Tab. 2. Demografické údaje a důvody hlášení probandů s dokončenou diagnostikou maligní hypertermie (MH)

Probandi	Česká populace (n = 153)		Slovenská populace (n = 17)	
	MHS (n = 75, 49 %)	MHN (n = 78, 51 %)	MHS (n = 8, 47 %)	MHN (n = 9, 53 %)
Pohlaví	34 Ž (45 %) 41 M (55 %)	46 Ž (59 %) 32 M (41 %)	1 Ž (12 %) 7 M (88 %)	6 Ž (67 %) 3 M (33 %)
Věk v čase diagnózy (roky)*	28 (1; 67)	31 (7; 72)	24 (12; 43)	28 (16; 55)
Věk ≤ 18 let	33 (44 %)	26 (33 %)	3 (38 %)	2 (22 %)
Počet příbuzných*	3 (0; 61)	0 (0; 37)	1 (0; 7)	0 (0; 1)
Důvod hlášení**				
Riziková rodinná anamnéza	13	8	0	2
Riziková osobní anamnéza	14	20	0	0
Intolerance kofeinu	4	13	0	0
Suspektní MH perioperační epizoda	50	46	8	7
CCD nebo jiná myopatie spojená s MH	7	5	0	0
Rhabdomyolýza	0	4	0	0

MHS = MH susceptible = vnímavý; MHN = MH negativní; Ž = žena; M = muž; * medián (min; max). ** u některých probandů bylo i více důvodů hlášení, proto uvedeno v absolutních číslech

Diskuze

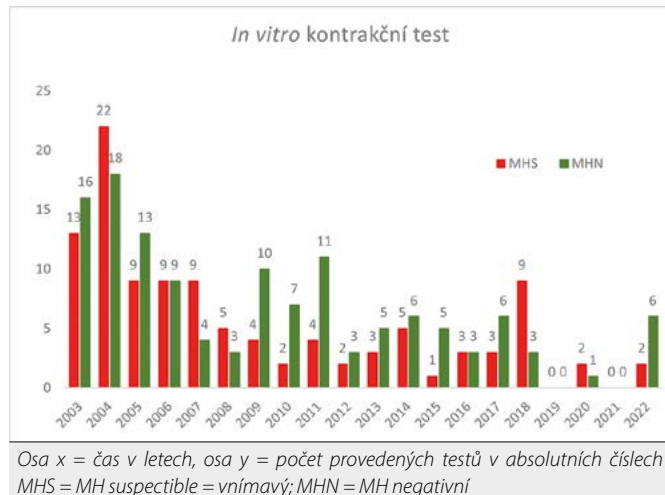
V současné literatuře se jedná o unikátní ucelený přehled o pacientech vyšetřovaných pro riziko MH v České i Slovenské republice. Alarmující je, že jde o jediný pohled na slovanskou populaci. Část souhrnných dat byla v loňském roce prezentovaná na mezinárodních konferencích a publikována [25], ale pro naši odbornou společnost je důležité popsat ji podrobněji i s ohledem na diagnostický proces, negativní pacienty a některá národní specifika.

Za 20 let diagnostiky MH v Brně bylo diagnostikováno celkem 83 MHS rodin. Při zohlednění počtu všech příbuzných činila populace s prokázanou MH 223 osob. Za nejzásadnější zjištění této studie lze pokládat fakt, že genetický podklad MH byl objasněn pouze u 45 % našich MHS rodin (44 % v české a 50 % ve slovenské populaci). Prevalence *RYR1* variant spojených s náchylností k MH byla v naší české a slovenské kohortě nižší ve srovnání s jinými dříve popsány skupinami pacientů s MHS. Nejkomplexnější údaje o genetické epidemiologii MH v rámci národních kohort pacientů byly popsány ve Spojeném království, kde byly varianty v genu *RYR1* nalezeny u 546 ze 722 nepříbuzných britských rodin, s kumulativní prevalencí 76 % [14]. Popsaná prevalence u MHS

kohorty byla 52 % v USA [15], 86 % v Kanadě [16], 57 % v Japonsku [26] a 50 % ve Švédsku [27]. Prevalence nižší než naše, byla pozorována v Austrálii, kde pouze u 41 % MHS rodin byly detekovány varianty v *RYR1* [17]; autoři to odůvodnili genetickou odlišností jejich populace od populace popsané jinde ve světě. Výpočet prevalence *RYR1* variant spojených s MH může být zkreslen kritérii výběru pacientů, neúplným screeningem genu *RYR1* a rozdíly v hodnocení patogenity nalezených variant [14]. Detekované varianty jsou rozděleny do pěti tříd dle jejich patogenity na patogenní, pravděpodobně patogenní, varianty nejasného významu, pravděpodobně benigní a benigní [28–30]. V naší studii byly hodnoceny pouze patogenní diagnostické varianty podle seznamu diagnostických MH variant EMHG. Nižší prevalence v naší kohortě mohla být způsobena, obdobně jako v Austrálii, genetickou odlišností slovanské populace. Bohužel tuto hypotézu lze těžko ověřit, protože nejsou k dispozici žádná další data o MHS pacientech z jiných slovanských oblastí.

IVCT nadále zůstává zlatým standardem diagnostiky MH. Ze schématu 3 je jasné vidět, že po počátečním rozmachu v důsledku nahromaděných pacientů čekajících na zavedení této diagnostiky do ČR

Schéma 3. Statistika provedených *In vitro* kontrakčních testů (IVCT) v ČR



v posledních letech jednak klesal celkový počet provedených testů (zčásti i kvůli nucené pauze v diagnostice v časech pandemie), jednak narůstal počet negativních testů. Souvisí to samozřejmě s rozvojem molekulárně genetické diagnostiky. U více než poloviny všech MHS osob byla diagnostika uzavřena pouze na základě pozitivního genetického nálezu. I když je IVCT stále častěji potřeba spíše na potvrzení negativní diagnózy, jeho přínos zůstává nesporný především u geneticky neinformativních rodin.

Z demografické části našich dat (Tab. 2) lze usuzovat, že diagnóza MH byla častější u mladších mužů a dětí. Toto odpovídá již publikovaným datům [31–33], důvod ale není jasný. Vedle diagnostiky probanda je stěžejní poučení o riziku MH u všech pokrevních příbuzných. Při řešení nových hlášení tvoří komunikace s rodinou a vyšetřování pokrevně příbuzných, včetně doplňování diagnostiky u nově narozených dětí, největší díl naší práce. Nejpočetnější MHS rodina má u nás registrováno 61 příbuzných.

Za dobu činnosti centra byly nejčastějším důvodem hlášení komplikace při anestezii. Lehce překvapivé se může zdát, že z celkem 111 hlášení suspektní MH perioperační epizody, byla u celkem 53 probandů (48 %) MH vyloučena. Ve skutečnosti to ale odpovídá faktu, že příznaky MH jsou často nespecifické a záleží i na délce anestezie a typu podaných anestetik [1]. Koreluje to se všeobecným trendem měnící se povahy MH v době moderní anestezie, monitorace a kvalitnější presymptomatické diagnostiky [8, 34]. Všeobecně u nás i ve světě, kromě hlášení méně specifických epizod, přibývá i hlášení bez vztahu k anestezii, rhabdomyolýz, idiopatických hyperCKemií, různých myopatií, vzácných syndromů nebo podezření na ně [34]. V poslední řadě, díky rozvoji a snadné dostupnosti genetické diagnostiky, přibývá hlášení pacientů s náhodnými vedlejšími nálezy v genech kauzálně spojenými s MH. Tyto náhodné nálezy, často též detekované jako vedlejší nálezy při vyšetřování primárně s MH nesouvisejících diagnóz, nebývá bohužel snadné interpretovat. Pro bezpečnost pacienta i jeho rodiny je vždy lepší suspektní MH epizodu léčit a následně zahájit diagnostiku MH než epizodu podcenit. A analogicky, lepší a bezpečnější je v případě odůvodněného podezření, přistupovat k pacientovi a jeho pokrevně příbuzným jako k MH riziko-

vým, vyhnout se podání spouštěčů a zahájit diagnostiku MH, než je vystavit zbytečnému riziku.

MH diagnostika byla dokončena přibližně u poloviny českých hlášení (Schéma 1). U 61 případů MH diagnostika nebyla vůbec zahájena. Tento počet se může opět jevit jako překvapivý, ale opět odpovídá skutečnosti, že příznaky MH jsou často nespecifické. U většiny z těchto hlášení z dodané dokumentace jasně vyplynulo, že podezřelá epizoda s MH nesouvisela. Nejčastěji se jednalo o vzestup teploty v průběhu anestezie nebo pooperačně u prokazatelně septických pacientů, prolongované buzení u pacientů s následně potvrzeným deficitem plazmatické cholinesterázy nebo u syndromů, které prokazatelně s MH nesouvisí. Ve zbytku případů nebyla diagnostika MH zahájena z důvodu nedostatku informací. Někdy se stane, že pacienta na nás odkáže anesteziolog, intenzivista, ošetřující neurolog či praktický lékař, ale předání informací je nekompletní, a pokud se pacient aktivně neozve, není odkud další informace získat. Přibližně u třetiny českých probandů, u kterých diagnostika MH zahájena byla, nebyla dosud uzavřena. V 75 % případů se jedná o pacienty bez patogenní diagnostické varianty, kterým schází výsledek svalového *In vitro* kontrakčního testu (IVCT). I přes nemožnost provádět IVCT v časech pandemie covidu-19 byla majoritním důvodem non-compliance ze strany pacientů, obava z časových a ekonomických ztrát a velké invazivity testu. Specifickou skupinu tvořilo 12 probandů s myopatií a nediagnostickou variantou v kandidátních genech. V těchto případech je rozhodnutí, zda v terénu často výrazného svalového poškození doporučovat excizi svalu pro IVCT, velice svízelné. Riziko MH a nutná opatření v rámci celkové anestezie vyplývající z vlastní myopatie se navíc často překrývají.

Ve slovenské skupině pacientů byla situace výrazně odlišná, především v nízkém celkovém počtu hlášení – pouze 20 hlášení za 20 let (Schéma 2). Vzhledem k přibližně polovičnímu počtu obyvatel na Slovensku a předpokládané stejné incidenci ve srovnání s ČR lze však očekávat mnohem vyšší počty případů MH. Důvody nezahájení MH diagnostiky byly obdobné jako u české populace. U všech pacientů, u kterých byla MH diagnostika zahájena, byla i dokončena. Z toho jasně vyplývá, že iniciální povědomí nebo ochota hlásit slovenské MH epizody a rizikové pacienty je sice nízká, pokud se však lékaři či pacienti k diagnostice rozhodli, byli motivováni absolvovat celý diagnostický algoritmus. Na navázání bližší spolupráce se Slovenskem a větší popularizaci problematiky MH v odborné slovenské komunitě nyní usilovně pracujeme.

Limitací této studie jsou měnící se doporučené diagnostické postupy v průběhu dvou dekád, a hlavně možné zkreslení incidence MH dané omezeným nebo nedostatečným hlášením. Neexistuje totiž žádná ohlašovací povinnost, hlášení MH epizod nebo rizikových pacientů je tak zcela na dobrovolné bázi.

Závěr

Za 20 let systematické práce je evidován v naší české a slovenské populaci unikátní soubor celkem 87 MHN rodin a 83 MHS rodin. I přes rutinní zpřístupnění nejmodernější diagnostiky MH, více než polovina našich MHS rodin nemá potvrzen genetický podklad MH a může profitovat z vědeckého pokroku a dalšího výzkumu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. Předběžné výsledky byly prezentovány formou přednášky na 40th Annual Meeting, Harrogate, Anglie, 2022; formou posteru na Euroanaesthesia 2022, Milano, Itálie, 2022; formou Letter to Editor v časopise British Journal of Anaesthesia [25] a formou přednášky na 29. Kongresu Slovenskej spoločnosti anesteziologie a intenzívnej medicíny, Demänovská dolina, Slovensko, 2023. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. MK, DS, IS, EK a PS byly zodpovědní za design studie, zařazení pacientů, analýzy dat a klinické interpretace. EO, IV, LF, JZ a RG byly zodpovědné za molekulárně-genetickou diagnostiku a genetické interpretace. Na přípravě a revizích rukopisu se podíleli všichni autoři. **Financování:** Tato práce byla podpořena Specifickým univerzitním výzkumem poskytovaným MŠMT (MUNI/A/1166/2021, MUNI/A/1178/2021), MZ ČR – DRO (FNBr,65269705) a především prostředky AZV grantem MZ (NU21-06-00363) a StartUp grantem Fakultní nemocnice Brno (SUP 12/18). **Poděkování:** Děkujeme všem kolegyním a kolegům, kteří nám pacienty do centra zodpovědně hlásí a pomáhají s dohledáním relevantních informací. Velice oceňujeme, že i přes dobrovolnost, je to pro vás samozřejmé. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** Studie byla v rámci AZV projektu NU21-06-00363 „Prohloubení poznatků o etiopatogenezi maligní hypertermie (MH) a zefektivnění diagnostického algoritmu MH pro českou populaci“ schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 62500, Brno, Česká republika (číslo schválení: 20-240620/EK; předseda: PharmDr. Šárka Kozáková; datum schválení: 24. června 2020).

LITERATURA

- Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Aug 4;10:93.
- Denborough MA, Forster JF, Lovell RR, Maplestone PA, Villiers JD. Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth*. 1962 Jun;34:395-6.
- Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era: New Perspectives on an Old Concept. *Anesthesiology*. 2018 Jan;128(1):168-80.
- Glahn KPE, Bendixen D, Girard T, Hopkins PM, Johannsen S, Rüffert H et al. European Malignant Hyperthermia Group. Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines. *Br J Anaesth*. 2020 Aug;125(2):133-40.
- Gong X. Malignant hyperthermia when dantrolene is not readily available. *BMC Anesthesiol*. 2021 Apr 16;21(1):119.
- Rüffert H, Bastian B, Bendixen D, Girard T, Heiderich S, Hellblom A et al. 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):120-30.
- Hopkins PM, Girard T, Dalay S, Jenkins B, Thacker A, Patteril M et al. Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021 May;76(5):655-64.
- Heytens L, Forget P, Scholtès JL, Veyckemans F. The changing face of malignant hyperthermia: less fulminant, more insidious. *Anaesth Intensive Care*. 2015 Jul;43(4):506-11.
- Klincová M, Štěpánková D, Schröderová I, Klabusayová E, Štourač P. Malignant Hyperthermia in PICU-From Diagnosis to Treatment in the Light of Up-to-Date Knowledge. *Child Basel Switz*. 2022 Nov 4;9(11):1692.
- Robinson R, Carpenter D, Shaw MA, Halsall J, Hopkins P. Mutations in RYR1 in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat*. 2006 Oct;27(10):977-89.
- Carpenter D, Ringrose C, Leo V, Morris A, Robinson RL, Halsall PJ et al. The role of CACNA1S in predisposition to malignant hyperthermia. *BMC Med Genet*. 2009 Oct 13;10:104.
- European Malignant Hyperthermia Group. STAC3 variants in susceptibility to malignant hyperthermia [Internet]. EMHG. 2019 [cited 2023 February 21]. Available from: <https://www.emhg.org/stac3>.
- Zaharieva IT, Sarkozy A, Munot P, Manzur A, O'Grady G, Rendu J, et al. STAC3 variants cause a congenital myopathy with distinctive dysmorphic features and malignant hyperthermia susceptibility. *Hum Mutat*. 2018 Dec;39(12):1980-94.
- Miller DM, Daly C, Aboelsaad EM, Gardner L, Hobson SJ, Riasat K, et al. Genetic epidemiology of malignant hyperthermia in the UK. *Br J Anaesth*. 2018 Oct;121(4):944-52.
- Brandom BW, Bina S, Wong CA, Wallace T, Visoiu M, Isackson PJ, et al. Ryanodine receptor type 1 gene variants in the malignant hyperthermia-susceptible population of the United States. *Anesth Analg*. 2013 May;116(5):1078-86.
- Kraeva N, Riazi S, Loke J, Frodis W, Crossan ML, Nolan K, et al. Ryanodine receptor type 1 gene mutations found in the Canadian malignant hyperthermia population. *Can J Anaesth*. 2011 Jun;58(6):504-13.
- Gillies RL, Bjorksten AR, Du Sart D, Hockey BM. Analysis of the entire ryanodine receptor type 1 and alpha 1 subunit of the dihydropyridine receptor (CACNA1S) coding regions for variants associated with malignant hyperthermia in Australian families. *Anaesth Intensive Care*. 2015 Mar;43(2):157-66.
- Gonzalez A, Girard T, Dell-Kuster S, Urwyler A, Bandschapp O. BMI and malignant hyperthermia pathogenic ryanodine receptor type 1 sequence variants in Switzerland: A retrospective cohort analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2021 Jul 1;38(7):751-7.
- Štěpánková D, Schröderová I, Valášková I, Klimovič M. Diagnostika maligní hypertermie v České republice - dosavadní výsledky. *Anest Intenziv Med*. 2004;15(4):173-80.
- Ivana Schröderová, Nohel P, Štěpánková D. Maligní hypertermie. *Anest Intenziv Med*. 2004;15(3):130-9.
- Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S, European Malignant Hyperthermia Group. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth*. 2001 Feb;86(2):283-7.
- Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KPE, Ellis FR et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth*. 2015 Oct;115(4):531-9.
- European Malignant Hyperthermia Group. Diagnostic MH Mutations [Internet]. EMHG. [cited 2023 February 21]. Available from: <https://www.emhg.org/diagnostic-mutations>.
- Ording H, Brancadoro V, Cozzolino S, Ellis FR, Glauber V, Gonano EF et al. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. The European Malignant Hyperthermia Group. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Sep;41(8):955-66.
- Klincová M, Štěpánková D, Schröderová I, Klabusayová E, Ošťádalová E, Valášková I, et al. Malignant hyperthermia in Czechia and Slovakia. *Br J Anaesth*. 2022 Aug;129(2):e41-3.
- Ibarra M CA, Wu S, Murayama K, Minami N, Ichihara Y, Kikuchi H et al. Malignant hyperthermia in Japan: mutation screening of the entire ryanodine receptor type 1 gene coding region by direct sequencing. *Anesthesiology*. 2006 Jun;104(6):1146-54.
- Broman M, Kleinschmitt I, Bach JE, Rost S, Islander G, Müller CR. Next-generation DNA sequencing of a Swedish malignant hyperthermia cohort. *Clin Genet*. 2015 Oct;88(4):381-5.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2015 May;17(5):405-24.
- European Malignant Hyperthermia Group. Scoring matrix for classification of genetic variants in malignant hyperthermia susceptibility. [Internet]. EMHG. 2018 [cited 2023 February 21]. Available from: <https://www.emhg.org/genetic-scoring-matrix>.
- Johnston JJ, Dirksen RT, Girard T, Gonsalves SG, Hopkins PM, Riazi S et al. Variant curation expert panel recommendations for RYR1 pathogenicity classifications in malignant hyperthermia susceptibility. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2021 Jul;23(7):1288-95.
- Klingler W, Heiderich S, Girard T, Gravino E, Heffron JJ, Johannsen S et al. Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jan 16;9:8.
- Strazis KP, Fox AW. Malignant hyperthermia: a review of published cases. *Anesth Analg*. 1993 Aug;77(2):297-304.
- Ibarra Moreno CA, Hu S, Kraeva N, Schuster F, Johannsen S, Rueffert H et al. An Assessment of Penetrance and Clinical Expression of Malignant Hyperthermia in Individuals Carrying Diagnostic Ryanodine Receptor 1 Gene Mutations. *Anesthesiology*. 2019 Nov;131(5):983-91.
- van den Bersselaar LR, Hellblom A, Gashi M, Kamsteeg EJ, Voermans NC, Jungbluth H et al. Referral Indications for Malignant Hyperthermia Susceptibility Diagnostics in Patients without Adverse Anesthetic Events in the Era of Next-generation Sequencing. *Anesthesiology*. 2022 Jun 1;136(6):940-53.