

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 dantrolem 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