

Maligní hypertermie

Dagmar Štěpánková

1 Definice

Maligní hypertermii (MH) definujeme jako vzácné, avšak potenciálně život ohrožující farmakogenetické onemocnění. U **geneticky disponovaného jedince** po vystavení **spouštěčům** se rozběhne hypermetabolická reakce asociovaná s rychlým, nekontrolovatelným vzestupem myoplazmatického Ca^{2+} s následnou rhabdomyolýzou. V nejzávažnějších případech stav končí hyperkalemickou zástavou srdce či selháním ledvin, rozvojem DIC až nezvratným multiorgánovým selháním. Spouštěči MH jsou **všechna volatilní anestetika a depolarizující relaxancia**, resp. v praxi ještě indikovaně užívané suxamethonium. Typické MH projevy jako svalová rigidita či hypertermie nemusí být v počátku vůbec přítomny, bývají překryty jinými nespecifickými symptomy (hypertenze, tachykardie, poruchy srdečního rytmu, hyperventilace atd.).

Podstatou MH je geneticky podmíněná porucha vápníkového transportu přes ryanodinový receptor RYR1 na membráně sarkoplasmatického retikula myocytů, Dispozice k MH je dědičná, s autosomálně dominantním typem přenosu. Mimo expozici triggerům může RYR1 dysfunkce zůstat zcela němá, může se projevit jako „úraz horkem“ Exertional Heat Injury (EHI), může mít formu některé z tzv. „RYR1 relatad“ myopatií: typicky Central Core Disease (CCD), Multimimicore Disease, Nemaline Rod Disease (ND), Congenital Fibre Type Dysproportion (CFTD) a další. Ve světě je popsáno i několik letálních „MH like“ příhod mimo anestezii.

Můžeme říci, že maligní hypertermie je pouze jedním (i když převažujícím) fenotypickým projevem patogenních variant RYR1 receptoru a svázaných bílkovin.

2 Epidemiologie

MH byla poprvé zaznamenána po zavedení halotanu do anesteziologické praxe v 60. letech minulého století. U pacientů docházelo při tehdy nejmodernější anestezii k extrémnímu přehřátí (časnější známky hypermetabolismu s dobovým vybavením nedokázali rozpoznat), svalové ztuhlosti a smrti. Odtud název „zhoubné přehřátí“ neboli maligní hypertermie.

Výskyt MH je sporadický, o to však nečekanější, vždy s možností fatálního průběhu. Proto je třeba během anestezie a v pooperačním období na tuto eventualitu myslet, neboť příznaky jsou velmi nespecifické a mohou nastupovat s latencí. Přitom **prognóza významně závisí na rychlosti rozpoznání a zahájení správné léčby**. Neexistuje jednoduchý, spolehlivý a jednoznačný test pro odhalení MH vnímavých osob před anestezií, není možný screening. I několik zdánlivě nekomplikovaných předchozích anestezií (průměrně se v literatuře uvádí 2 - 3) v osobní anamnéze nevylučuje vnímavost k MH. Incidence MH je různá, v evropských populacích se udává v rozmezí 1 - 10 případů na 100 000 anestezií.

Dětská populace je ohroženější ve srovnání s dospělou. U dětí chybí anesteziologická historie, často jde o první kontakt s narkózou. Operační výkony a anestezie jsou krátké, nemusí dojít k plnému rozvoji rozpoznatelných příznaků. Volatilní anestetika jsou rutinně používána ve větší míře než u dospělých, provádí se velmi často celková anestezie, zpravidla inhalační úvod a doplňované vedení. V ČR je ročně realizováno cca 860 tisíc anestezií, z toho 100 tisíc u dětí. Centrum pro diagnostiku MH v Brně přijímá kolem 10 - 15 hlášení z MH podezřelých příhod každý rok, u 5 - 8 pacientů je diagnóza potvrzena. Aktuálně máme v péči více než 150 rizikových rodin, které prošly diagnostikou, pozitivní výsledek vychází dlouhodobě zhruba u poloviny testovaných.

3 Etiologie a patogeneze

V patogenezi MH hraje zásadní roli ryanodinový receptor prvního typu (RYR1). Jde o intracelulární kalciový kanál nezbytný pro kontrakci skeletálního svalstva. Halogenovaná

volatilní anestetika a suxamethonium vedou u osob vnímavých k MH (MHS) k jeho dysregulaci, k rychlému a nekontrolovanému úniku vápníku do cytoplasmu myocytu. Vzniká bludný kruh v podobě kalcium indukovaného uvolňování kalcia (Calcium Induced Release of Calcium CIRC). ATP dependentní zpětné vychytávání kalcia do sarkoplasmatického retikula nefunguje, nastává hypermetabolická krize (obr. 1).

Správná funkce RYR1 v buňce závisí především na jeho adekvátní struktuře, na jeho komunikaci s dihydropyridinovým receptorem (DHPR) na transversálním tubulu sarkolemy, na řadě intracelulárních mediátorů přenášejících informace (obr. 2). Uvažujeme až o několika desítkách bílkovin a faktorů zapojených do excitačně kontrakční funkce příčně pružovaného svalstva. RYR1 protein patří k největším bílkovinám v lidském těle, obsahuje 160 kb rozdělených do 106 exonů. Je kódován na chromozomovém lokusu 19q13.2. Genetické databáze evidují více jak 400 variant (dříve mutací) **v genu pro RYR1 receptor**, z toho **48 variant** je v současné době uznáno jako **kauzální pro MH** a lze je využít v diagnostice. Dosud bylo v české populaci identifikováno v souvislosti s MH 12 diagnostických patologických variant.

U některých rodin je MH pozitivita spjata s variantami v genu pro alfa - podjednotku DHPR označovaném CACNA1S na 1. chromozomu. K 1. říjnu 2019 máme ověřeny 2 diagnostické varianty, v ČR jsme zatím kauzální nález na DHPR nezachytili. Nicméně u jedné z českých rodin existuje CACNA1S varianta ve vazbě na pozitivní svalový test – tedy s vysokou pravděpodobností patogenní.

4 Klinický obraz

Klinický obraz je heterogenní - od abortivních forem po fulminantní MH krizi. Symptomy jsou nespecifické, míra exprese různá. Podle časového výskytu, resp. nástupu příznaků při MH epizodě je můžeme rozdělit na časné (nastupují buď ihned, nebo s odstupem minut až hodin po expozici spouštěčům během CA) a pozdní (objevují se několik hodin i dní po CA nebo „úrazu horkem“).

Časné známky

- **metabolické** (nevysvětlitelný vzestup produkce CO₂, zvýšení spotřeba O₂, kombinovaná – metabolická a respirační acidóza, profusní pocení)
- **kardiovaskulární** (neadekvátní tachykardie, srdeční arytmie – ektopické KES, bigeminie, nestabilní arteriální systémový tlak, srdeční zástava, smrt)
- **svalové** (spasmus masseterů po aplikaci SCCH, generalizovaná svalová rigidita).

Pozdní známky

- Hyperkalémie
- Vysoký vzestup tělesné teploty
- Výrazná elevace svalových enzymů (CK, ALT, AST, LDH) v krvi
- Výrazná elevace myoglobinu v krvi
- Bolestivost, zarudnutí, otoky svalů - až kompartment syndrom
- Tmavě zbarvená moč (myoglobinurie), riziko rozvoje akutního renálního selhání (AKI)
- Závažná srdeční arytmie až zástava
- DIC, multiorgánové selhání.

Když nastane situace, že je vyjádřena jen některá z těchto známek, a to ještě parciálně (např. pacient má mírnou hyperkapnii, mírnou tachykardii, ojedinělé arytmie, zpravidla bez vzestupu teploty, což je pozdní příznak), může to anesteziolog mylně přičítat reakci na průběh výkonu či vedení anestezie. MH dispozice zůstává neodhalena, následně se projeví při druhé, třetí či dalších anestéziích. Opakované nespecifické potíže během celkových anestézií bez jasné diagnózy jsou vždy důvodem ke zvýšené pozornosti i vzhledem k MH. A naopak – u některých jedinců první kontakt se spouštěči vyvolá

těžkou maligně-hypertermickou (hypermetabolickou) krizi s nutností okamžité kauzální a resuscitační terapie.

V poslední době se množí důkazy, že nedepolarizující myorelaxancia (zejména rocuronium) mohou odložit závažné klinické projevy maligní hypertermie během anestezie, takže tato se naplno manifestuje až po odeznění relaxace rychlým rozvojem kritického stavu – např. i po několika hodinách zdánlivě nekomplikované CA.

5 Stanovení diagnózy

Při určování diagnózy, resp. podezření na maligní hypertermii je nejdůležitější komplexní zhodnocení situace a stanovení MH rizika – přítomnost spouštěčů, časová posloupnost příznaků, anamnéza rodinná i osobní, průběh předchozích anestézií a pooperačních zotavení, výskyt kongenitálních myopatií v příbuzenstvu. Relevantní důvody hlášení pacientů do Centra pro diagnostiku MH jsou:

1. Prokázaná maligní hypertermie v rodině.
2. Nežádoucí reakce při celkové anestezii za přítomnosti spouštěčů, kdy pacient vykazuje jakoukoliv kombinaci příznaků hypermetabolismu (nevysvětlitelný nárůst CO₂, tachykardie, vzestup teploty), svalové rigidity, rabdomyolýzy, diseminované intravaskulární koagulace, resp. smrti. První známky jsou zaznamenány během anestezie, resp. do 60 minut po jejím ukončení.
3. Nevysvětlená nebo nevysvětlitelná perioperační úmrtí v rodinné anamnéze.
4. Postoperační rabdomyolýza při klinickém vyloučení jiných myopatií.
5. Mimooperační pozátěžová rabdomyolýza, intermitentní rabdomyolýza ev. persistující elevace sérové kreatinkinázy v případě, že neurologické vyšetření neodhalí příčinu.
6. Exertional heat injury (EHI) vyžadující hospitalizaci po eliminaci známých predisponujících faktorů.
7. Myopatie a současně detekce nejasných, potenciálně patogenních RYR1 variant.

Jestliže na základě klinického zhodnocení nelze zvýšené riziko MH dispozice vyloučit, probíhá další diagnostika podle doporučení Evropské skupiny pro Maligní hypertermii (European Malignant Hypertermia Group, EMHG) (obr. 3). Stěžejní význam pro potvrzení či vyloučení vnímavosti k MH má genetická molekulární analýza a svalový, tzv. in vitro kontrakční test (IVCT). Celý diagnostický proces je logisticky náročný, zjištění jednoznačného výsledku může trvat týdny až měsíce. Základem diagnostiky je komunikace s rodinou, rozbor a pochopení problematiky MH, stanovení diagnostického postupu. Vyšetřovací algoritmus upravujeme individuálně, s respektováním situace pacienta a všech okolností.

Genetickým vyšetřením zpravidla vždy začínáme. Mohutný rozvoj molekulárně-analytických metod a jejich dostupnost v posledních letech staví genetickou diagnostiku do čím dál významnější role. Nesporným benefitem je minimální invazivita. Odběr 5ml nesrážlivé krve zajistí dostatek materiálu pro stávající analýzu i případná budoucí vyšetření. Vzorek krve (resp. svalové tkáně v některých případech) se uchovává v zamraženém stavu. Musí být podepsány příslušné souhlasy.

Pacient s rizikem MH projde klinickým poradenstvím, následuje molekulární analýza RYR1 a CACNA1S genů. Pokud odhalíme diagnostickou patogenní variantu (dle kritérií EMHG kauzálně spjatou s MH), je pacient diagnostikován jako MHS. Jeho pokrevní příbuzní jsou nadále testováni jen z krve, hledáme u nich tutéž mutaci. Když v RYR1 genu nezjistíme patologii či najdeme variantu s nejasnou interpretací, musí pacient pro určení diagnózy absolvovat IVCT. Stejně tak další členové rodiny. V současné době z genetické diagnostiky profituje cca 53 % MH pozitivních rodin. Počet známých, prokazatelně patogenních variant RYR1 genu se každoročně zvyšuje, což skýtá naději pro další potenciální MHS rodiny.

Vlastní analýza RYR genu probíhá ve třech krocích. Rozlišujeme scoring – metody přímé detekce konkrétních variant a scanning – metody přímého vyhledávání neznámých variant v kandidátním genu.

1. **MLPA** (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Pro mutační analýzu genu RYR1 na úrovni genomické DNA jsou amplifikovány největší exony nesoucí varianty uvedené v seznamu MH patogenních variant uznaných EMHG. Dodávané sondy neobsahují všechny aktuálně známé diagnostické patogenní varianty. Výsledky jsou k dispozici v řádu dní.

2. **Scanning hot spot regionů**. Pro mutační analýzu genu RYR1 na úrovni cDNA je amplifikováno 8 překrývajících se úseků, které pokrývají mutační „hot spot“ oblasti genu RYR1 a nesou **všechny** varianty uvedené v seznamu MH patogenních variant uznaných EMHG (Obr. 4). Výsledky jsou k dispozici v řádu týdnů.

3. **Next Generation Sequencing (NGS)**, sekvenování nové generace – vyšetří se celý gen RYR1 a CACNA1S, je možno přidat řadu dalších analýz, např. neuromuskulární panel atd. NGS je velmi výkonná metoda, poskytuje velké množství informací. Slabinou je finanční náročnost a zejména složitá interpretace nálezů, která prodlužuje dobu analýzy až na několik měsíců.

In vitro kontrakční test byl do rozmachu genetické diagnostiky považován za „zlatý standard“ diagnostiky MH a stále má nezastupitelné místo u pacientů bez známé diagnostické varianty. Spočívá v provedení farmakogenetické zkoušky na živém (čerstvě odebraném) svalu v laboratorních podmínkách. Pro vykonání testu je nutno získat bloček příčně pruhované svaloviny o velikosti 1,5 x 3 cm. Biopsie probíhá jako malý operační výkon v beztriggerové celkové anestezii u dětí (obr. 5), ve svodné anestezii nebo periferním (zpravidla femorálním) bloku u dospělých. Řez vedeme podél svalových snopců, nejčastějším místem odběru je musculus vastus lateralis čtyřhlavého stehenního svalu. Stranu dolní končetiny si pacient zvolí, preferujeme nedominantní stranu. Aby byla zachována reaktivita svalových vláken čili schopnost kontrakce, nelze použít při excizi elektrokoagulaci nebo bezkrevnost (turniket). Ihned po odběru sval vložíme do speciálně připraveného Krebsova roztoku a zapíšeme čas. Do 15 minut musí začít test, kdy sval rozdělíme na 6 vzorků, ty postupně vystavujeme stoupajícím, přesně definovaným koncentracím halotanu a kofeinu. Obě látky fungují in vitro jako potentní spouštěče CIRC u disponovaného myocytu. Měříme sílu kontrakce vitálního svalu, tak jednoznačně odlišíme MH senzitivní sval od zdravého (obr. 6).

IVCT test má vysokou specifitu i senzitivitu, jeho výsledek jednoznačně určí diagnózu u každého jedince. Pokud je sval citlivý na oba spouštěče, je pacient senzitivní k MH neboli MHS. Když reaguje jen na halotan, označíme pacienta MHEh, podobně při pozitivní odpovědi jen na kofein MHEc. V obou těchto případech vyšetřovaná osoba musí být považována za vnímavou k MH. Pouze při jasně negativní reakci svalu na halotan i kofein je MH vyloučena, zapíšeme MHN. Výsledek máme k dispozici za několik hodin.

Nevýhodou IVCT je jeho invazivita a potřeba speciálního laboratorního vybavení. Proto kontrakční test **indikujeme velmi uvážlivě po komplexním vyhodnocení MH rizika a v případě neprůkazného genetického vyšetření**. Navíc u dětských pacientů lze potřebný vzorek svalu získat až po dosažení určité hmotnosti – dodržujeme stanovenou hranici nad 10 let věku a hmotnost nad 30 kg, v praxi spíše nad 35 kg. U menších dětí v odůvodněných indikacích podstupují IVCT rodiče.

6 Terapie

Terapie MH se odvíjí od závažnosti projevů. Základním a okamžitým úkonem při jakémkoliv podezření na MH je přerušení přívodu spouštěčů MH, aplikace 100 % kyslíku, ukončení či odložení operace. V případě nutnosti pokračování operačního výkonu převedeme anestezii na totální intravenózní (TIVA). U většiny mírných forem je další terapie pouze symptomatická. Po stabilizaci stavu probíhá diagnostika.

Při rozvoji závažné MH reakce, která může vyústit do **MH krize** či primárně fulminantního průběhu MH epizody zahájíme okamžitou resuscitační péčí s aplikací kauzálního léku, kterým je **dantrolen** (stejnomený preparát Dantrolen). Přesný mechanismus jeho působení na RYR1 receptoru není znám, jednoznačně však vede k jeho stabilizaci a zabraňuje dalšímu uvolňování kalcia.

Níže uvedený terapeutický algoritmus vychází z doporučení Evropské skupiny pro maligní hypertermii EMHG, což je nejvyšší autorita v oblasti MH v Evropě a je v konsensu s doporučením americké organizace MHAUS.

Terapeutické úkony při MH krizi lze rozdělit do několika fází:

1. Neodkladná fáze

Jde o urgentní řešení krizové situace, jednotlivé body probíhají a následují v řádu sekund, či se dějí současně.

- Okamžitě vypnout přívod spouštěčů
- Hyperventilovat se 100 % O₂ a vysokým průtokem (minutová ventilace je 2-3x vyšší než norma)
- Vyhlásit urgentní stav, přivolat akutní pomoc
- Přejít na beztriggerovou anestezii (TIVA)
- Informovat chirurga a co nejdříve ukončit zákrok, resp. odložit výkon, pokud ještě nezačal
- Odpojit odpařovače, neztrácet čas výměnou okruhu či anesteziologického přístroje.

2. Aplikace Dantrolenu

- Podat Dantrolen 2 - 2,5 mg/kg i.v. (v ampuli je 20 mg, ředíme 60 ml sterilní vody)
- Zajistit Dantrolen z dalších zdrojů (lékárny, sousední nemocnice – nejméně 36 až 50 ampulí pro potřebu dospělého pacienta)
- Bolusy Dantrolenu opakovat do stabilizace kardiovaskulárního a respiračního systému
- Maximální udávaná dávka Dantrolenu (10 mg/kg/den) může být v případě potřeby překročena.

3. Monitorační fáze

- Pokračovat v rutinní anesteziologické monitoraci (SpO₂, EKG, NIPB, EtCO₂)
- Měřit teplotu tělesného jádra
- Zajistit kvalitní i.v. vstup (několik širokých kanyl)
- Zvážit zavedení arteriální linky, CVK, močového katetru
- Provést odběry krevních vzorků pro stanovení hodnoty kalia, CK, arteriálních krevních plynů, myoglobinu a glukózy...
- Kontrolovat renální, jaterní funkce a koagulace
- Sledovat případný rozvoj „kompartment syndromu“
- Po zvládnuté MH příhodě je nutno monitorovat pacienta minimálně 24 hodin na jednotce anesteziologicko-resuscitační nebo intenzivní či intermediální péče (ARO, JIP, zotavovací pokoj ...).

4. Fáze symptomatické terapie

- Léčba hypertermie
 - 2000 - 3000 ml chlazeného FR (4°C) i.v.
 - povrchové chlazení: mokré studené zábaly, větrák, ledy do axil a třísel
 - gastrická laváž či proplach močového měchýře studeným roztokem se již nedoporučuje
 - chlazení zastavit při poklesu teploty na 38,5 °C

- Léčba hyperkalémie
 - 40% Glukóza 500 ml + rychlý inzulin 50 IU (např. Humulin R - 1 IU/4 g glukózy)
 - CaCl₂: 0,1 mmol/kg i.v. (7 mmo l= 10 ml).
 - dialýza v případě potřeby
 - Léčba acidózy
 - Hyperventilace do dosažení normokapnie
 - Aplikace bikarbonátu i.v. při poklesu pH pod 7,2
 - Léčba arytmií
 - Amiodaron: 3 - 5 mg kg i.v.
 - beta-blokátory (propranolol/metoprolol/esmolol) při perzistující tachykardii
 - Udržovat diuresu nad 2mg/kg/hod (prevence AKI)
 - Furosemid 0,5 - 1 mg/kg, Mannitol 1 g/kg
 - nálož tekutin - krystaloidy i.v.
5. Hlášení do Centra pro diagnostiku maligní hypertemie

V ČR je jediné komplexní pracoviště zabývající se celou problematikou MH se sídlem v Brně. Skládá se ze tří částí. Klinické poradenství, anestezii, perioperační péči a doporučení diagnostického procesu včetně vlastního odběru svalu pro dětské pacienty zajišťuje Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, **KDAR FN Brno**. Na stanovení diagnózy spolupracujeme s IVCT laboratoří při Anesteziologicko-resuscitační klinice, **ARK FN USA**, která zajišťuje svalový kontrakční test a s Oddělením lékařské genetiky, **OLG FN Brno**. Postup genetického vyšetření a metodiky molekulární analýzy jsou průběžně aktualizovány dle klinických potřeb a nových poznatků EMHG.

Dospělí klienti jsou primárně směřováni na Anesteziologicko-resuscitační kliniku, ARK FN USA, kde proběhne poradenství a diagnostický management včetně IVCT v indikovaných případech.

Má-li lékař podezření na MH, nahlásí pacienta s jeho souhlasem do Centra MH v Brně (na KDAR FN Brno či ARK FN USA - telefonicky, mailem...) a předá pacientovi na náš kontakt. Pacient je poučen o problematice, stanovíme diagnostický plán. U většiny „nových“ záchytů postačí po vzájemné domluvě jako první úkon zaslání krve pro molekulární analýzu RYR1 genu na OLG FN Brno. Odběr krve zajistí pacientovu bydlišti nejbližší pracoviště klinické genetiky, zde proběhne i vyplnění příslušných formulářů – indikačního dotazníku, žádanek, informovaných souhlasů, k dispozici na:

<https://www.fnbrno.cz/detska-nemocnice/oddeleni-lekarske-genetiky/dokumenty-ke-stazeni/t4146>.

Po obdržení výsledku molekulární analýzy se s pacientem znovu kontaktujeme a již domluvíme jeho návštěvu v Centru MH v Brně, buď za účelem genealogického šetření a další diagnostiky v rodině (pokud je patogenní varianta) nebo za účelem provedení IVCT (pokud je genetika negativní).

7 Diferenciální diagnostika MH

- Nedostatečná anestezie, analgezie nebo obojí
- Infekce, septikémie, sepse
- Nedostatečná ventilace (hypoventilace) nebo průtok čerstvých plynů během CA
- Porucha nebo malfunkce anesteziologického přístroje
- Špatně zkorigovaná elevace EtCO₂ při laparoskopických výkonech, vysoký IAP
- Neuromuskulární onemocnění (u dětí často dosud nemanifestované)
- Anafylaktická reakce
- Feochromocytom, Thyretotoxická krize
- Cerebrální ischemie
- Extáze nebo jiné stimulační („taneční“) drogy
- Neuroleptický maligní syndrom.

8 Přístup k pacientovi s prokázaným nebo suspektním MH rizikem

Pokud jedinec projde diagnostickým procesem a je dle platných postupů potvrzena jeho senzitivita k MH, musí být vybaven MH kartou (obr. 7). Karta je k dispozici v české, případně i anglické verzi. **MH karta** obsahuje základní informace včetně výčtu látek, které nositeli nesmí být podány. Doporučujeme též pořízení identifikačního loga ve formě řetízku, náramku atd., vše pro případ situací, kdy jedinec není schopen komunikace a vyžaduje urgentní ošetření v anestezii.

Každý MH senzitivní pacient či pacient s vysloveným rizikem MH, který ještě nepodstoupil, či u něho nebyla uzavřena diagnostika, musí dostat tzv. **beztriggerovou anestezii** čili anestezii s vyloučením spouštěčů MH, tj. všech volatilních anestetik a depolarizujících relaxancií.

Možností je několik, současná nabídka farmak a moderních anesteziologických postupů i u dětí je široká. Výběr jako vždy závisí na typu výkonu, věku a spolupráci dítěte, požadavcích na pooperační analgezií, zkušenosti anesteziologa. Všeobecně použitelná je TIVA, ke kontinuálnímu dávkování propofolu i zvoleného opioidu (nejčastěji sufentanil nebo remifentanil) lze i u dětí použít princip Target Controlled Infusion (TCI) pomocí injektomatů s pediatrickými moduly. Základní monitorace vitálních funkcí (HR, NIBP, SpO₂) stejně jako monitorace tělesné teploty a EtCO₂ jsou nezbytným předpokladem. Monitorace entropie a Surgical Pleth Index (SPI) zefektivní vedení intravenózní anestezie. Nedepolarizující svalová relaxancia nejsou kontraindikována, podáváme je podle individuální potřeby za objektivizace nervosvalového přenosu – Neuro Muscular Transfer (NMT). Pro vybrané výkony např. na končetinách (i pro samotný diagnostický odběr svalu) nebo pro pooperační komfort (u velmi bolestivých výkonů) můžeme zkombinovat TIVA, intravenózní sedaci či analgosedaci (propofol, benzodiazepiny, hypnomidate, barbituráty, ketamin,...) s periferní blokadou, kaudální blokadou či jinou formou neuroaxiálního bloku. Žádné z užívaných esterových lokálních anestetik nepatří mezi spouštěče MH.

Nedílnou součástí peroperačního managementu je **příprava anesteziologického přístroje**. Ideální situace – máme vyčleněn anesteziologický přístroj a veškeré příslušenství a pomůcky pouze pro MH rizikové pacienty. V ostatních případech je nutno odstranit odpařovač, vyměnit celý dýchací okruh i pohlcovač CO₂ s natronovým vápnem a poté přístroj proplachovat s dostatečným časovým předstihem (dle manuálu může procedura trvat i desítky minut) vysokým průtokem kyslíku. V případě časové tísně lze proces urychlit pomocí speciálních filtrů s aktivním uhlím Activated Charcoal Filter (ACF), které po zkráceném proplachu (stačí jednotky minut, výrobcem je deklarováno 90 sekund) vřadíme do inspirační i expirační větve nového dýchacího okruhu.

U MH rizikových pacientů není nutná žádná speciální příprava či speciální premedikace, rozhodně **nepodáváme dantrolen preventivně!** Guidelines EMHG nepožadují ani předoperační laboratorní odběry (slabé doporučení). Dle naší zkušenosti je výhodné provést v rámci předoperačního vyšetření stanovení hladin svalových enzymů (CK, ALT, AST), případně i myoglobinu za klidových kautel (48 hodin před odběrem bez extrémní fyzické aktivity) a poté kontrolu po 6 - 24 hodinách od výkonu k posouzení přítomnosti ev. dynamiky případné rbdomyolýzy. Dojde-li k nárůstu, opakujeme kontroly do jasného poklesu či normalizace. Rbdomyolýza zpravidla odráží invazivitu chirurgického zákroku a následné zotavení, ale může signalizovat i koexistující subklinickou myopatii! U MH vnímavých osob bez myopatického fenotypu samotná beztriggerově vedená anestezie vzestup svalových enzymů nevyvolává.

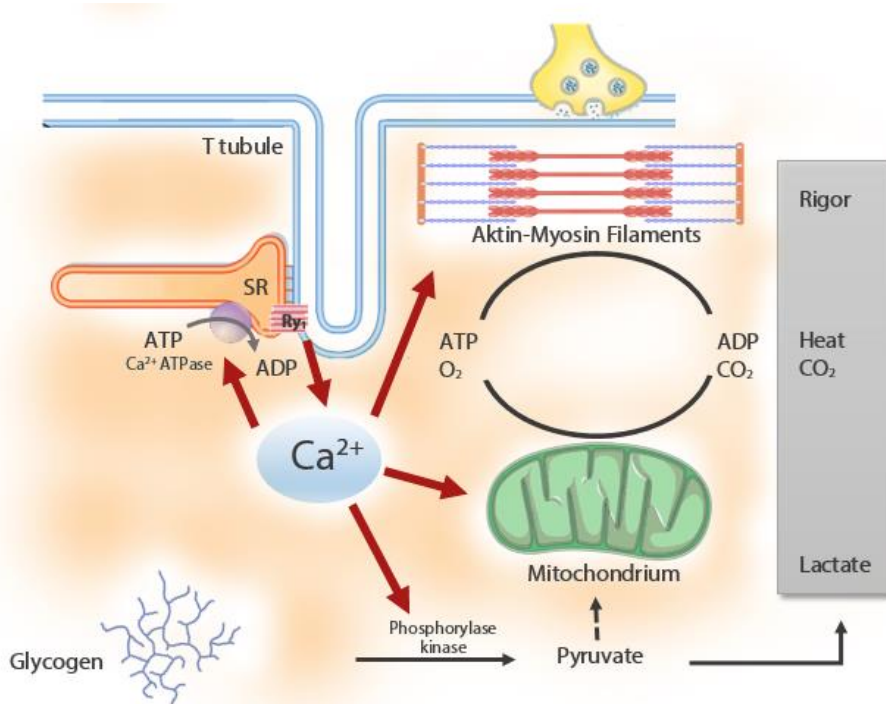
Pooperační péče a monitorace, indikace pobytu na JIP či délka pobytu na dospívacím pokoji se jinak řídí standardními kritérii jako u MHN osob - rozhoduje stav pacienta, průběh a závažnost operačního zákroku atd. MHS pacienti po nekomplikované beztriggerové anestezii nejsou považováni za zvláštní kategorii rizika.

Výše zmíněná pravidla platí pro MH vnímavé pacienty bez myopatických projevů. U osob postižených současně svalovou slabostí (tzv. „**RYR1 related**“ **myopatie**) je nutno počítat při anestezii se všemi riziky myopatického pacienta podle tíže klinického obrazu (obtížná intubace, deformity hrudníku, skolióza, respirační insuficience, snížená GIT motilita, kardio-

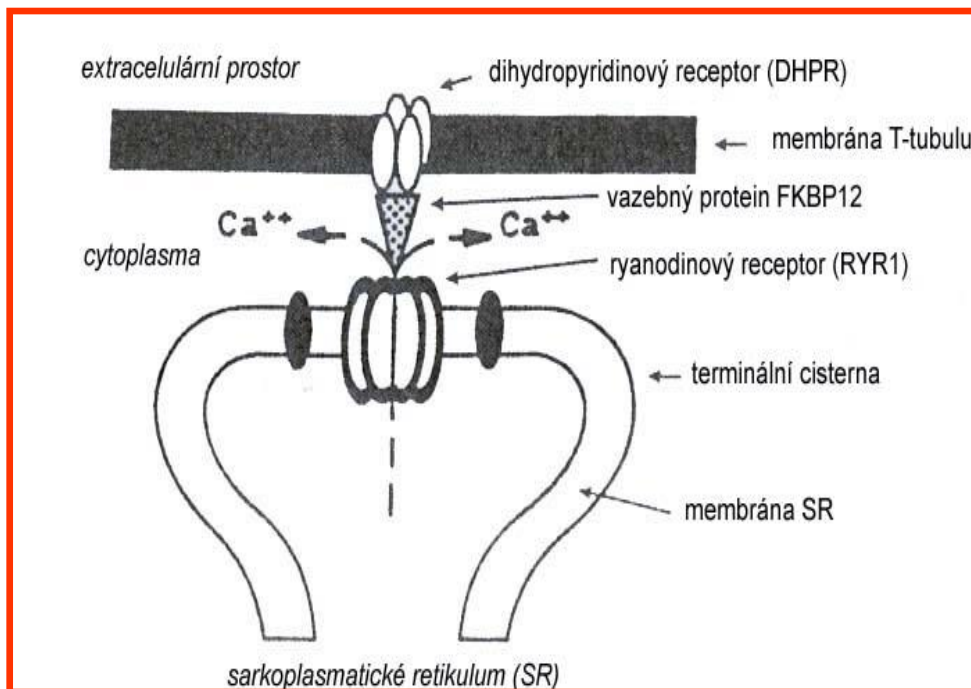
patie atd.). Podrobnější rozbor problematiky stejně jako detailní vztah myopatií a maligní hypertermie již přesahuje rámec textu. Relevantní informace je možné najít v recentních publikacích jako např. RYR1-Related Myopathies and Anesthesiological Implications. *Int J Clin Anesthesiol* 2014;2:1037.

Zdroje

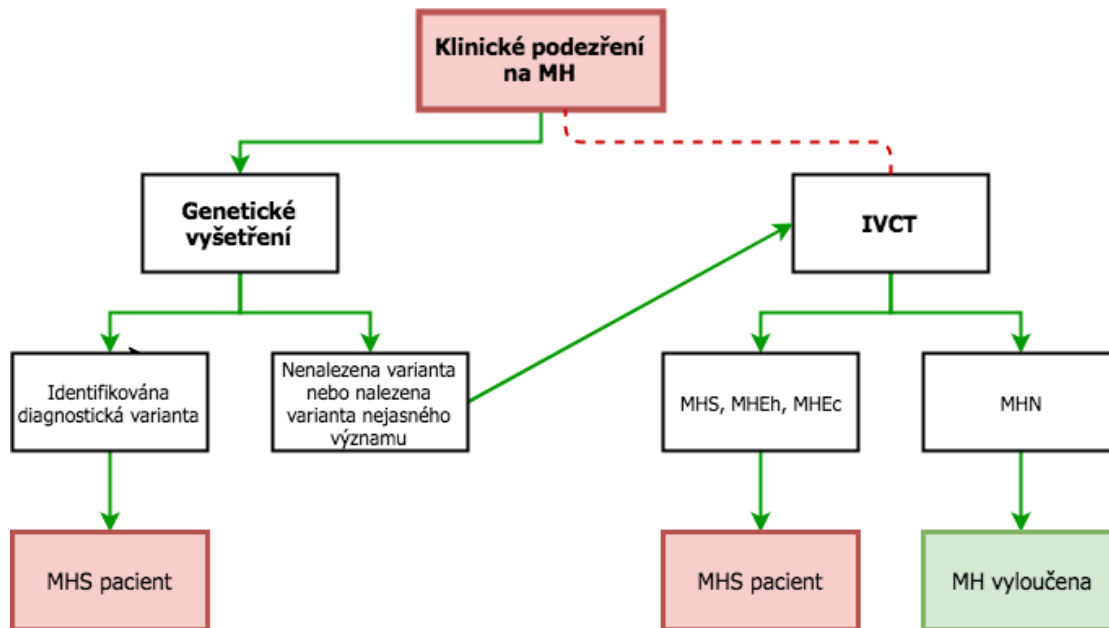
1. Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet* 1998;352:1131-36.
2. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2015;10:1-19.
3. Litman RS, Griggs SM, Dowling JJ, Riazi S. Malignant Hyperthermia Susceptibility and Related Diseases. *Anesthesiology* 2018;128:159-167.
4. Riazi Sheila, Kraeva Natalia, Hopkins Phillip M. Malignant hyperthermia in the Post-Genomics Era. New Perspectives on an Old Concept. *Anesthesiology* 2018;128:168-80.
5. Glahn KP, Ellis FR, Halsall, PJ, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: Guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *British Journal of Anaesthesia* 2010;105:417-420.
6. Strazis KP, Fox AW. Malignant hyperthermia: a review of published cases. *Anesthesia and Analgesia* 1993;77:297-304.
7. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: Pharmacology of triggering. *British Journal of Anaesthesia* 2011;107:48-56.
8. European Malignant Hyperthermia Group. Diagnostic mutations. [cited 2019-01-23]. Available from: URL: <https://www.emhg.org/diagnostic-mutation>
9. Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *British Journal of Anaesthesia* 2015;115:531-539.
10. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S, for the European Malignant Hyperthermia Group. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *British Journal of Anaesthesia* 2001;86:283-7.
11. Ording H for the European Malignant Hyperthermia Group. In vitro contracture test for the diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: Results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:955-66.
12. European Malignant Hyperthermia Group. Perioperative Management of MH Suspected or Susceptible Patients. [cited 2019-01-23]. Available from: URL: <https://www.emhg.org/recommendations-1/2018/2/27/perioperative-management-of-mh-suspected-or-susceptible-patients>
13. European Malignant Hyperthermia Group. Preparation of Anaesthetic Workstations for MH suspected or susceptible patients. [cited 2019-01-23]. Available from: URL: <https://www.emhg.org/recommendations-1/2018/2/27/preparation-of-anaesthetic-workstations-for-mh-suspected-or-susceptible-patients>
14. Schieren M, Defosse J, Böhmer A, Wappler, F, Gerbershagen MU. Anaesthetic management of patients with myopathies. *European Journal of Anaesthesiology* 2017; 34:641-649.
15. Driessen JJ. Neuromuscular and mitochondrial disorders: what is relevant to the anaesthesiologist? *Current Opinion in Anaesthesiology* 2008;21:350-355.
16. Carsana A. RYR1-Related Myopathies and Anesthesiological Implications. *Int J Clin Anesthesiol* 2014;2:1037.



Obrázek 1 Patogeneze MH. Zvýšená myoplazmatická hladina kalcia vede k nepřiměřené aktivaci svalové kontrakce, čímž dochází k nadměrné spotřebě O_2 a produkci CO_2 , k rychlé depleci buněčné energie, k narušení integrity buněčné membrány vedoucí k buněčné smrti s vyplavením kalia, myoglobinu, kreatinkinázy a následně k řetězci klinických dějů na úrovni orgánů a celého organismu.

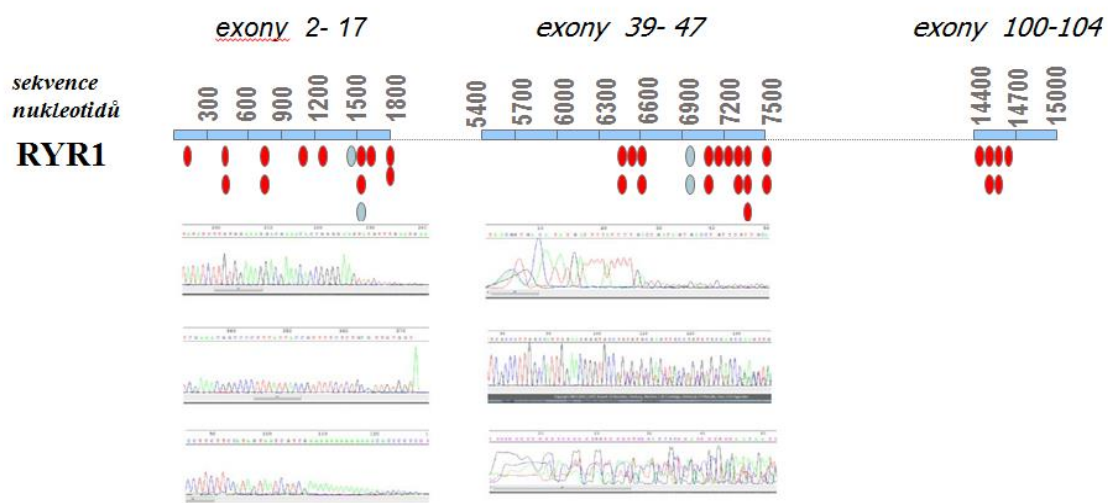


Obrázek 2 Patogeneze MH na úrovni receptorů

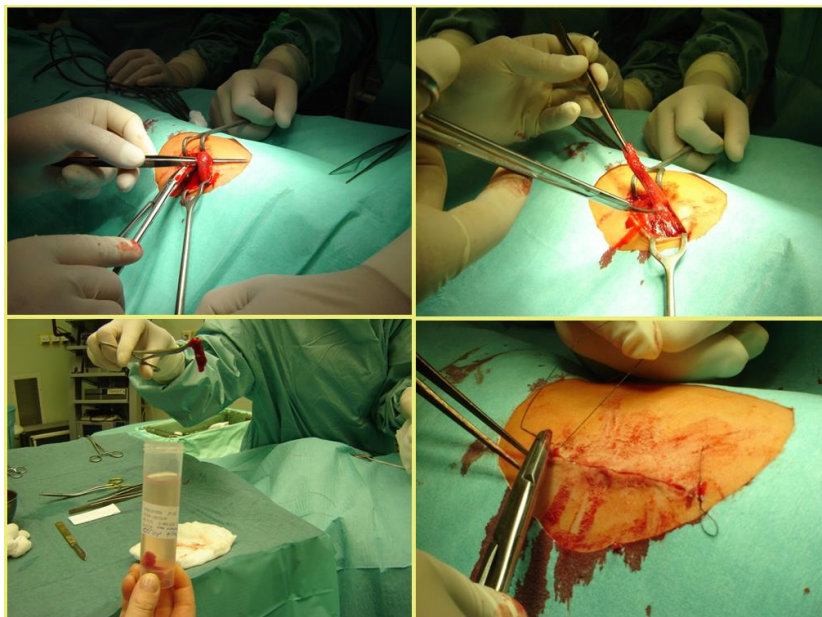


Obrázek 3 Diagnostický algoritmus

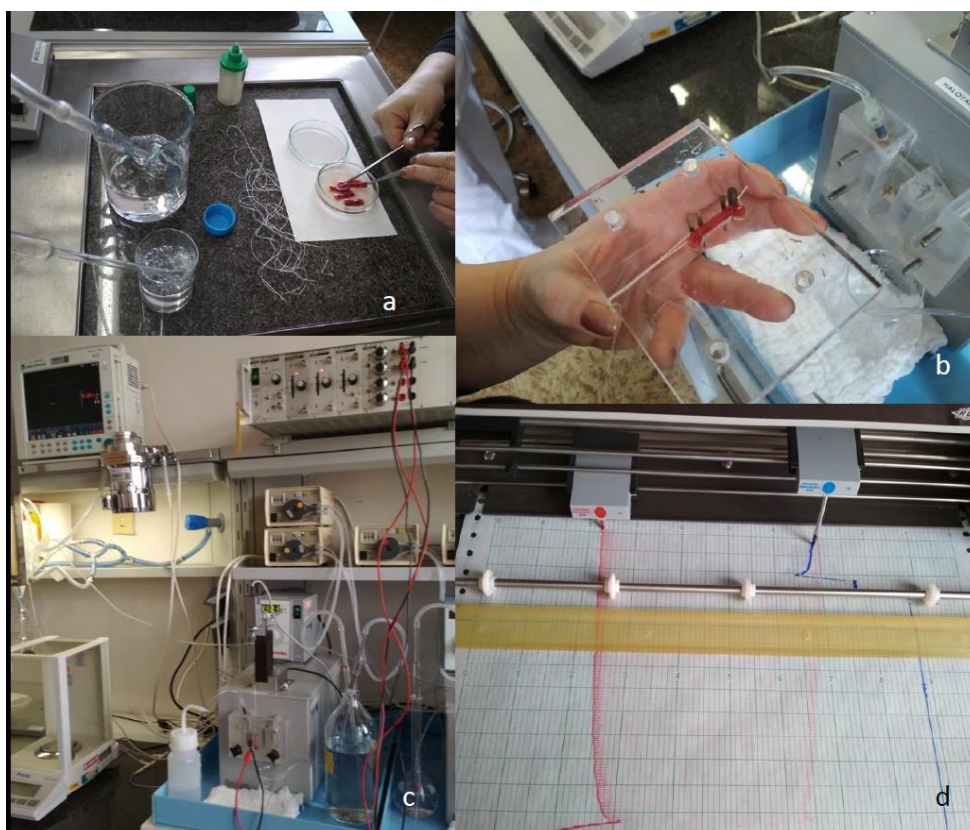
2.krok sekvenace hot spot úseků



Obrázek 4 Scanning patogenních variant RYR1



Obrázek 5 Biopsie svalu pro IVCT - šetrný způsob u dětských pacientů spočívá v odběru tří tenčích snopců místo jednoho velkého bloku. Metoda vychází ze zkušeností na pracovišti KDAR FN Brno.



Obrázek 6 In vitro kontrakční test (IVCT): a) příprava bioptického vzorku b) přichycení vzorku svalu ke kontrakční komůrce c) aparatura ke kontrakčnímu testu, včetně stimulatoru a halotanového odpařovače d) záznam vyšetření, červený inkoust zaznamenává reakci svalu na halotan, modrý na kofeinový roztok.



MALIGNÍ HYPERTERMIE

CZ-HOTLINE 24H: +420 543 182 580

SPOUŠTĚCÍ AGENS:

**VŠECHNA VOLATILNÍ ANESTETIKA
(HALOTAN, ENFLURAN, ISOFLURAN,
DESFLURAN, SEVOFLURAN) A SUXAMETHONIUM**

Obrázek 7 Karta MH senzitivního pacienta v české verzi