

# Algoritmus diagnostiky maligní hypertermie

---

## ADOLOPMENT

Operativní doporučení vychází z aktuálně platných diagnostických doporučení European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility (Hopkins, 2015) doplněný o konsenzus panelu expertů Akademického centra pro maligní hypertermii Lékařské fakulty Masarykovy univerzity.

Autoři:	MUDr. Dagmar Štěpánková, Ph.D.; MUDr. Martina Klincová, DESAIC; MUDr. Ivana Schröderová; Mgr. Jana Zídková, Ph.D.; MUDr. Renata Gaillyová, Ph.D.; doc. RNDr. Lenka Fajkusová, CSc.; prof. MUDr. Petr Štourač, Ph.D., MBA, FESAIC
Verze:	1.0
Datum:	23. 12. 2024

## Obsah

<b>OBSAH</b> .....	<b>2</b>
<b>PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK</b> .....	<b>2</b>
1. <b>ZÁKLADNÍ INFORMACE O OD</b> .....	<b>4</b>
2. <b>SOUHRN DOPORUČENÍ</b> .....	<b>5</b>
3. <b>VÝCHODISKA</b> .....	<b>6</b>
4. <b>METODIKA</b> .....	<b>8</b>
5. <b>KLINICKÁ OTÁZKA</b> .....	<b>10</b>
6. <b>VYHLEDÁVÁNÍ EXISTUJÍCÍCH RELEVANTNÍCH DŮKAZŮ</b> .....	<b>10</b>
7. <b>KRITICKÉ HODNOCENÍ EXISTUJÍCÍCH DŮKAZŮ</b> .....	<b>11</b>
8. <b>DOPORUČENÍ</b> .....	<b>12</b>
9. <b>INFORMACE PRO PACIENTY</b> .....	<b>13</b>
10. <b>DOPORUČENÍ PRO ZDRAVOTNÍ POLITIKU</b> .....	<b>13</b>
11. <b>DOPORUČENÍ PRO DALŠÍ VÝZKUM</b> .....	<b>14</b>
12. <b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ</b> .....	<b>15</b>

## Přehled použitých zkratk

OD – operativní doporučení

DP – doporučený postup

MH – maligní hypertermie

EMHG – European Malignant Hypertermia Group

GRADE – The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

ACMH – Akademické centrum maligní hypertermie LF MU, zahrnuje 4 pracoviště: ARK FN USA, KDAR FN Brno, CMBG FN Brno, ÚLGG FN Brno

ARK – Anesteziologicko-resuscitační klinika FN USA a LF MU

CMBG – Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno a LF MU

FN Brno – Fakultní nemocnice Brno

FN USA – Fakultní nemocnice u sv. Anny

IVCT – In vitro kontrakční test, provádí se na vzorku čerstvě odebraného svalu

KDAR – Klinika dětské anesteziologie a resuscitace FN Brno a LF MU

LF MU – Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

MH karta – identifikační karta pacienta s prokázaným MH rizikem

MHN – pacient není vnímavý k MH (N = negative), musí mít negativní IVCT

MHS – pacient je vnímavý k MH (S = susceptible), lze prokázat pozitivním IVCT nebo přítomností diagnostické patogenní/pravděpodobně patogenní varianty pro MH v kandidátních genech

---

MH rizikový pacient – pacient s vysloveným podezřením na MH, existuje u něj riziko větší než v běžné populaci, diagnostika byla indikována, a ještě není či nemůže být definitivně dokončena. V klinické praxi pro něj platí stejná pravidla jako pro MHS pacienta.

NGS – Next Generation Sequencing

NM panel – soubor genů relevantních pro známá neuromuskulární onemocnění

PV/PPV – patogenní varianta/ potenciálně patogenní varianta

ÚLGG – Ústav lékařské genetiky a genomiky FN Brno a LF MU

VUS – Variant of Uncertain Significance, varianta neznámého významu

WES – Whole Exome Sequencing

# 1 Základní informace o OD

**Název:** Algoritmus diagnostiky maligní hypertermie, Diagnózy:

Kód(y) MKN10	Popis
T88.3	Maligní hypertermie způsobená anestezií

**Klíčová slova (MeSH):** Maligní hypertermie, genetické vyšetření, diagnostický algoritmus

Panel NIKEZ:

	Jméno	Afiliace	Odborná společnost / Odbornost
Garant	prof. MUDr. Petr Štourač, Ph.D., MBA, LL.M., FESAIC	KDAR LF MU a FN Brno, ACMH LF MU	ČSARIM, ČSIM
Pracovní tým	MUDr. Dagmar Štěpánková, Ph.D.	KDAR LF MU a FN Brno, ACMH LF MU	AIM
	MUDr. Martina Klincová, DESAIC	KDAR LF MU a FN Brno, ACMH LF MU	ČSARIM, ČSIM
	MUDr. Ivana Schröderová	ARK LF MU a FN Brno, ACMH LF MU	AIM
	Mgr. Jana Zídková, Ph.D.	CMBG, IHOK, FN Brno a LF MU, ÚLGG,, FN Brno a LF MU, ACHM LF MU	Genetik
	MUDr. Renata Gaillyová, Ph.D.	ÚLGG,, FN Brno a LF MU, ACHM LF MU	SLG, Klinický genetik,
	doc. RNDr. Lenka Fajkusová, CSc.	CMBG, IHOK, FN Brno a LF MU, ÚLGG, , FN Brno a LF MU, NCVB, PřF, MU, ACHM LF MU	SLG, Genetik

**Datum registrace v Centrální evidenci:**

**Předpokládaný termín dokončení:** 23. 12. 2024

**Doporučený termín aktualizace:** 31. 12. 2027

**Předložil garant (jméno, podpis):** Petr Štourač

## 2 Souhrn doporučení

**Jaký postup by měl být použit pro diagnostiku pacienta s podezřením na maligní hypertermii? Doporučení:**

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Panel NIKEZ navrhuje použití genetického vyšetření pro identifikaci kauzálních diagnostických variant genů pro MH.	⊕⊕⊕⊖	↑↑

**Doporučení pro zdravotní politiku:**

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Panel NIKEZ doporučuje in vitro kontrakční test pro definitivní potvrzení/vyvrácení diagnózy MH u pacientů bez přítomné kauzální diagnostické varianty genu pro MH.	⊕⊕⊕⊕	↑↑

## 3 Východiska

Pro účel MH diagnostického postupu rozeznáváme tři klinické situace:

- 3.1 Identifikace nového pacienta (probanda) s potenciálním rizikem MH
- 3.2 Rodinný příslušník MHS probanda (člen MHS rodiny)
- 3.3 Náhodný (vedlejší) nález pro MH patogenních/potenciálně patogenních variant

### 3.1 Identifikace nového pacienta (probanda) s potenciálním rizikem MH

3.1.1 Klinik (nejčastěji anesteziolog/intenzivista, neurolog, genetik, praktický lékař/pediatr) informuje ACMH (KDAR/ARK) o podezření na MH. Informuje rovněž pacienta a předá mu kontakt na lékaře centra, ev. příslušné webové rozhraní: <https://mh.registry.cz/>

3.1.2 Pacient kontaktuje ACMH, je podrobně poučen o MH problematice, podepíše informovaný souhlas s registrací a péčí v ACMH. Má možnost se na cokoliv doptat. Se souhlasem pacienta dochází k nasdílení podkladů o MH podezření elektronicky nebo poštou. Požadujeme MH indikační dotazník (je součástí informovaného souhlasu), anesteziologický záznam (je-li k dispozici) a relevantní klinické zprávy včetně anamnézy a laboratoře (je-li k dispozici).

3.1.3 Na základě dodané dokumentace a další konzultace s pacientem navrhne ACMH odpovídající diagnostický postup.

3.1.4 Diagnostický algoritmus MH zahajujeme zpravidla molekulárně genetickým vyšetřením z periferní krve. Pouze v případě enormní urgencye na vyloučení MH nebo výslovného přání pacienta bude navržen svalový IVCT jako prvostupňový diagnostický krok. I v rámci IVCT je odebrán tkáňový materiál pro následnou molekulární diagnostiku – krev, resp. příčně pruhovaný sval.

3.1.5 Molekulárně genetická diagnostika:

3.1.5.1 Pacient navštíví klinického genetika, buď v rámci ÚLGG FN Brno nebo cestou místně nejbližšího genetického pracoviště. Klinický genetik doplní genealogickou anamnézu, zajistí odběr vzorku nesrážlivé krve a s příslušnými dokumenty (žádanka a informovaný souhlas s molekulárně genetickým vyšetřením jsou ke stažení na stránkách CMBG FN Brno) odešle krev do CMBG FN Brno.

3.1.5.2 Primární diagnostika se provádí pomocí NGS vyšetření souboru genů v rámci tzv. neuromuskulárního panelu. NM panel obsahuje všechny toho času známé kauzální geny pro MH - *RYR1*, *CACNA1S* a *STAC3* [1,2]. U pacientů s MH fenotypem jsou tyto geny hodnoceny přednostně, výsledek může být uvolněn v řádu 2-6 týdnů.

3.1.5.3 S výsledkem molekulární genetiky pacient znovu kontaktuje ACMH, je naplánována edukační schůzka s probandem, ev. dalšími rodinnými příslušníky v rámci specializované MH ambulance KDAR FN Brno.

3.1.5.4 Pacient je podrobně poučen o výsledku molekulárně genetické diagnostiky, jeho vyhodnocení a významu pro stanovení diagnózy, resp. dalším nutném postupu MH diagnostiky u něj a jeho pokrevních příbuzných.

3.1.5.5 V případě nálezů pro diagnostiku MH uznané patogenní nebo potenciálně patogenní varianty (PV/PPV) [3] je pacient na základě toho genetického výsledku považován za MHS a bude mu vydána MH karta.

3.1.5.6 V případě nenalezení diagnostické varianty (PV/PPV pro MH) je navrženo provedení IVCT testu jako jediné možnosti pro definitivní potvrzení nebo vyloučení vnímavosti k MH. Do uzavření diagnostiky bude k pacientovi (a všem jeho pokrevním příbuzným) přístupováno jako k MH rizikovým.

3.1.5.7 Veškeré údaje o pacientovi (resp. rodině), vyšetřeních, výsledcích, dalších plánovaných diagnostických postupech jsou zaneseny do MH registru s viditelným vyznačením MH rizika u příslušných osob.

### 3.1.6 In vitro kontrakční svalový test (IVCT)

3.1.6.1 Odběr svalového bločku pro IVCT (včetně mikrovzorku svalu k zabankování pro předpokládanou mRNA genetickou diagnostiku) lze provést ve svodné, neuroaxiální nebo celkové beztriggerové anestezii, případně jejich kombinacích. Zpravidla vyžaduje jedno – až dvoudenní hospitalizaci.

3.1.6.2 Hospitalizace a biopsie svalu dospělých pacientů probíhá ve FN USA. Odběr svalu a veškerý perioperační management u dětí zajišťuje KDAR FN Brno. Provedení svalového testu vzhledem k velikosti potřebného svalového vzorku realizujeme u dětí nad 35 kg (cca 10 let). U menších dětí s nedostatkem svalové hmoty lze zvážit stanovení MH vnímavosti provedením IVCT u biologických rodičů.

3.1.6.3 IVCT probíhá dle platných doporučení EMHG [1] v akreditované laboratoři a zahájený je bezprostředně po odběru svalu. Konečný výsledek je znám za několik hodin, při nekomplikovaném průběhu může být pacient ještě týž den propuštěn do domácího ošetřování.

3.1.6.4 Pokud je výsledek IVCT pozitivní, je pacient jednoznačně diagnostikován jako MHS, je takto poučen a je mu vydána MH karta

3.1.6.5 Pokud je výsledek IVCT negativní, je vnímavost k MH u pacienta vyloučena a pacient je označen jako MHN.

3.1.6.6. Průběh IVCT a jeho výsledek jsou zaznamenány do MH registru.

## 3.2 Rodinný příslušník MHS probanda (člen MHS rodiny)

3.2.1 Je-li u probanda v rámci molekulární analýzy prokázána pro MH diagnostická PV/PPV, může být tato tzv. familiární varianta využita pro stanovení vnímavosti k MH u dalších členů rodiny. V tomto případě provádíme tzv. scoring – cílené vyhledání familiární varianty v krvi pokrevních příbuzných probanda. Výsledky jsou vkládány do MH Registru, vzniká rodokmen s vyznačením MH statusu jednotlivých osob.

3.2.1.1 Při nález stejné pro MH diagnostické PV/PPV (neboli familiární varianty) bude pokrevní příbuzný probanda označen též jako MHS, bude poučen a bude mu vydána MH karta.

3.2.1.2 V případě, že se u pokrevního příbuzného familiární varianta nenalezne, nelze ho pouze na základě negativní genetiky prohlásit za negativního vzhledem k MH. Je potřeba provést IVCT. Teprve negativní výsledek IVCT spolehlivě vyloučí MH a příbuzný bude označen jako MHN. Do uzavření diagnostiky musí být ke všem pokrevním příbuzným přístupováno jako k MH rizikovým.

---

3.2.1.3 V případě pozitivního IVCT bude rodinnému příslušníkovi s negativním scoringem familiární varianty následně provedeno NGS vyšetření celého NM panelu genů.

3.2.2 V případě rodin, u kterých nebyla potvrzena v souvislosti s MH diagnostická PV/PPV (i když byla např. nalezena VUS nebo jiná nespecifická změna v kandidátních genech), musí být další diagnostika MH u pokrevních příbuzných vedena výhradně přes IVCT, který jediný spolehlivě a jednoznačně prokáže či vyloučí MH. Do uzavření diagnostiky (provedení testu) bude ke každému pokrevně příbuznému přistupováno jako k MH rizikovému.

### 3.3 Náhodný (vedlejší) nález pro MH patogenních/potenciálně patogenních variant

3.3.1 S rozvojem genetické diagnostiky je metoda NGS či dokonce WES používána pro diagnostiku řady chorob a stavů s MH primárně nesouvisejících. MH kandidátní geny jsou součástí sady vyšetřovaných genů např. v panelu pro kostní choroby, kardiomyopatie, oftalmopatie, vývojové poruchy atd. Zejména RYR1 gen je rozsáhlý a dobře zmapovaný, z čehož plyne množství tzv. náhodných, vedlejších nálezů.

3.3.2 Do ACMH jsou hlášeny vedlejší nálezy PV/PPV v kandidátních genech pro MH v souladu s doporučením [4,5].

3.3.3 V případě, že nalezená varianta splňuje kritéria diagnostická pro MH, musí být její nositel považován za MH vnímavého, je mu vydána MH karta.

3.3.4 V ostatních případech panel expertů ACMH (ev. za mezinárodní spolupráce) hodnotí míru patogenity nalezené varianty s přihlédnutím k fenotypu pacienta, anamnéze, klinickým potížím, penetrací genotypu/fenotypu v rodě atd. Rozhodnutí o případné indikaci k provedení IVCT k vyloučení rizika MH bude velmi individuální na základě konzilia lékařů ACMH.

## 4 Metodika

---

Téma bylo předloženo výkonné radě NIKEZ. Na základě toho bylo osloveno Akademické centrum pro maligní hypertermii Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, které garantuje na území České republiky dané téma a disponuje jedinou laboratoří akreditovanou European Malignant Hyperthermia Group, které nominovalo garanta a sestavilo panel NIKEZ. Práce na operativním doporučení (OD) byla zahájena dne 4. 1. 2024.

Proces vyhledávání existujících relevantních důkazů je detailně popsán v kapitole 6. Kritické hodnocení relevantních důkazů je popsáno v kapitole 7.

Doporučení bylo vytvořeno metodou ADOLOPMENT existujícího kvalitního doporučení z doporučeného postupu „European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility (2015)“ doplněný o konsenzus odborníků Akademického centra maligní hypertermie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity. Zdrojový doporučený postup (DP) nebyl vytvořený dle metodiky GRADE. Byl následně hodnocen na podkladě kritického hodnocení sedmi nezávislými hodnotiteli (PŠ, DŠ, MK, IS, JZ, RG, LF).



Tabulka 1. Klasifikace jistoty důkazů dle GRADE

Jistota důkazů	Vysvětlení	Symbol
Vysoký/high	Další výzkum <b>velmi nepravděpodobně</b> změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední/moderate	Další výzkum <b>pravděpodobně</b> může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕⊖
Nízký/low	Další výzkum <b>velmi pravděpodobně</b> bude mít důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊖⊖
Velmi nízký/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je <b>velmi nespolehlivý</b> .	⊕⊖⊖⊖

Tabulka 2. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE

Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	<b>Doporučeno udělat</b>
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	<b>Navrženo udělat</b>
Slabé/podmíněné PROTI	↓?	<b>Navrženo nedělat</b>
Silné doporučení PROTI	↓↓	<b>Doporučeno nedělat</b>

Operativní doporučení bylo oponováno interní oponenturou – 3. 12. 2024

Oponenti: doc. MUDr. Jozef Klučka, Ph.D.; doc. MUDr. Martina Kosinová,  
Ph.D., FESAIC

Připomínky interní oponentury byly zapracovány – 4. 12. 2024.

Poté bylo OD postoupeno k veřejné oponentuře – 4. 12. 2024.

Z veřejné oponentury nevyšly žádné připomínky.

Finálně bylo OD schváleno Řídicí radou NIKEZ.

## 5 Klinická otázka

**Jaký postup by měl být použit pro diagnostiku pacienta s podezřením na maligní hypertermii?**

<b>P</b>	Pacient	Pacient s podezřením na maligní hypertermii
<b>I</b>	Indexní test	Molekulárně - genetické vyšetření
<b>R</b>	Referenční test	In vitro kontrakční test
<b>D</b>	Diagnóza zájmu	Diagnóza maligní hypertermie

## 6 Vyhledávání existujících relevantních důkazů

Vyhledávání proběhlo ve třech databázích. Cílem bylo vyhledat recentní a kvalitní doporučené postupy.

Vyhledávání bylo provedeno 4. 3. 2024, prohledány byly databáze PubMed, Web of Science, SCOPUS Guidelines International

Použita byla následující klíčová slova: malignant hyperthermia; genetic investigation; diagnostic algorithm

Byl nalezen 1 doporučený postup.

### 6.1 Zdroje vyhledávací strategie

#### Zdroje vstupní vyhledávací strategie

- PubMed
- Web of Science
- SCOPUS
- DynaMed
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) website
- World Health Organization (WHO)

- Bibliographia medica Čechoslovaca
- Dynamed
- EMBASE
- Medline
- UpToDate

## 6.2 Výsledek vyhledávání

Bylo identifikováno 1 doporučení pomocí komprehenzivní vyhledávací strategie (viz. kapitola 6) relevantní ke klinické otázce týkající se diagnostiky MH. Panel NIKEZ posoudil doporučení dle relevance a aktuálnosti. Doporučení bylo shledáno zcela relevantní ke klinické otázce. Bylo vytvořeno skupinou EMHG (European Malignant Hyperthermia Group (Hopkins et al., 2015).

existuje relevantní doporučení

je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

existuje relevantní a kvalitní systematické review\*

→ update systematického review a tvorba nového doporučení

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review\*

→ tvorba nového doporučení

neexistuje relevantní doporučení

existuje relevantní a kvalitní systematické review\*

→ update systematického review a tvorba nového doporučení

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review\*

→ tvorba nového doporučení

*\* Proveďte se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následně zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky.*

## 7 Kritické hodnocení existujících důkazů

### 7.1 Doporučené postupy

Kritické hodnocení metodologické kvality zdrojového DP „European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility (Hopkins, 2015) bylo provedeno panelem NIKEZ. Tvůrčí tým vyhodnotil tento guideline jako vhodný k ADOLOPMENTu zavedení do praxe v podmínkách českého zdravotnictví.

Zdrojový DP byl publikován v roce 2015, z tohoto důvodu bylo 3. 4. 2024 provedeno dodatečné vyhledávání nových důkazů zveřejněných od ledna 1. 1. 2015 do 3. 4. 2024. Nebyly nalezeny žádné důkazy, které by mohly mít významný vliv na znění doporučení či jeho sílu, proto bylo panelem NIKEZ rozhodnuto neaktualizovat zdrojový guideline EMHG, a tedy ho využít jako zdroj informací ve stávající podobě, s doplněním publikovaných dopřesnění v genetické diagnostice v podobě použitých metod a doplněných identifikovaných kauzálních diagnostických variant.

Metodou zvolenou k převzetí guideline se stal ADOLOPMENT (Schunemann et al., 2017). Proces ADOLOPMENTu probíhal v souladu s národní metodikou tvorby a aktualizace doporučených postupů a operativních doporučení ve zdravotnictví (Klugar M., 2024).

## 8 Doporučení

### 8.1 Klinická otázka

**Jaký postup by měl být použit pro diagnostiku pacienta s podezřením na maligní hypertermii?**

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Panel NIKEZ navrhuje prioritní použití genetické diagnostiky u pacientů s podezřením na maligní hypertermii. Při absenci kauzální diagnostické varianty s následným IVCT testem.	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Zdroj: Doporučení vytvořené metodou ADOLOPMENT vychází z doporučení European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility (Hopkins, 2015)

### 8.2 Odůvodnění

Diagnostický algoritmus MH se v posledních několika letech zásadně změnil, zejména v důsledku pokroku v molekulárně genetické diagnostice. Seznam kauzálních diagnostických variant MH dostupný na stránkách EMHG každým rokem narůstá [3]. I když je IVCT stále považován za zlatý standard, protože jednoznačně potvrzuje nebo vylučuje MH, jeho hlavní nevýhodou je výrazně vyšší invazivita. Před rokem 2015 musel být nález kauzální diagnostické varianty v každé rodině spojen s pozitivním IVCT alespoň u jednoho člena rodiny a teprve poté bylo možné variantu použít k diagnostice příbuzných. Po vydání nových doporučení v roce 2015 se význam molekulárně genetické diagnostiky MH výrazně dostal do popředí. Od té doby samotná detekce kauzální diagnostické varianty již stačí k označení pacienta za MH pozitivního, tj. vnímavého k MH, bez nutnosti konfirmace diagnózy pomocí IVCT. V případě, že kauzální diagnostická varianta (PV/PPV) není detekována, nelze MH vyloučit pouze na základě genetického vyšetření a pacient musí pro stanovení konečné diagnózy podstoupit IVCT.

### 8.3 Vědecké důkazy

Genetická diagnostika MH je v ČR dostupná od 2002 a v souladu s pokrokem postupně prošla několika fázemi – počínaje sekvenční analýzou pouze několika exonů genu RYR1, později standardním hodnocením 33 nejběžnějších patogenních variant genu RYR1 pomocí metody MLPA, v případě negativního výsledku následovala přímá sekvenční analýza oblastí hot spots genů RYR1 a CACNA1S. Od roku 2020 rutinně používáme v diagnostice MH sekvenování nové generace (NGS) genů na neuromuskulárním panelu, pokrývajícím kromě jiného všechny geny v kauzální souvislosti s MH – RYR1, CACNA1S a STAC3. Vzhledem k pokroku na genetickém poli byly v roce 2020 všechny IVCT pozitivní rodiny bez patogenní varianty re-screenovány na všechny známé 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.

## 9 Informace pro pacienty

### Doporučení:

Otázka ve srozumitelném jazyce	
Jaký diagnostický postup bude následovat pro potvrzení podezření na maligní hypertermii?	
Doporučení ve srozumitelném jazyce	
Po vyjádření podezření, že u Vás došlo k rozvoji maligní hypertermie nebo byste mohl být v riziku maligní hypertermie, bude po rozhovoru s lékařem anesteziologem a genetikem následovat molekulárně genetické vyšetření k identifikaci případné kauzální diagnostické mutace, jejíž přítomnost by potvrdila diagnózu maligní hypertermie. V případě absence této mutace v molekulárně genetickém vyšetření může k definitivnímu potvrzení či vyvrácení diagnózy následovat tzv. In vitro kontrakční test, který se provádí na vzorku svalu odebraném z Vaší dolní končetiny v celkové anestezii. Stanovení diagnózy napomůže optimalizovat průběh Vaší případné další anestezie a předejít tak život ohrožující komplikaci celkové anestezie, tzv. maligně-hypertermické krizi.	
Toto doporučení se Vás týká, pokud:	
Pokud bylo u Vás vyjádřeno podezření na maligní hypertermii.	
Síla doporučení (silné/slábé)	
Silné doporučení pro tento diagnostický postup.	
Vysvětlení doporučení	
Proč je doporučení silné	Další informace
Doporučení je silné, protože jde o postup doporučený kvalitním recentním doporučením evropské odborné společnosti EMHG, které podporuje publikovaný základní i klinický výzkum.	
Přínosy a rizika	
Molekulárně genetické vyšetření je bezpečné a miniinvazivní. Při identifikaci kauzální diagnostické mutace jde o metodu spolehlivě identifikující pacienty s maligní hypertermií. Postup je prakticky bez rizika. Pokud při suspekci na maligní hypertermii není identifikována kauzální diagnostická mutace, následuje in vitro kontrakční test k definitivnímu potvrzení nebo vyvrácení diagnózy.	

## 10 Doporučení pro zdravotní politiku

### 10.1 Doporučení pro zdravotní politiku

Doporučení odborného panelu v návaznosti na doporučení a doložené důkazy.

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Panel NIKEZ doporučuje, aby zvýšené náklady související s molekulárně-genetickým vyšetřením na identifikaci kauzální diagnostické varianty MH byly zahrnuty do balíčku hrazených nákladů souvisejících s péčí o pacienty s podezřením na MH.	⊕⊕⊕⊖	↑?

#### 10.1.1 Zdůvodnění

Současný stav odborného poznání a důkazů umožňuje považovat genetické vyšetření při průkazu kauzální diagnostické varianty za efektivní v identifikaci pacientů s maligní hypertermií.

## 11 Doporučení pro další výzkum

Panel identifikoval oblasti, kde je prostor pro další výzkum v identifikaci kauzální diagnostické varianty maligní hypertermie.

- Doplnění seznamu kauzálních diagnostických variant genů pro maligní hypertermii pro slovanskou populaci.

## 12 Seznam použité literatury a zdrojů

---

1. Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KPE, Ellis FR, Müller CR, Urwyler A, European Malignant Hyperthermia Group. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth*. 2015 Oct;115(4):531–9.
2. European Malignant Hyperthermia Group. STAC3 variants in susceptibility to malignant hyperthermia [Internet]. EMHG. 2019 [citováno 2024 Pros 1]. Dostupné na: <https://www.emhg.org/stac3>
3. European Malignant Hyperthermia Group. Diagnostic MH Mutations [Internet]. EMHG. [citováno 2024 Pros 1]. Dostupné na: <https://www.emhg.org/diagnostic-mutations>
4. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL, ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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.
5. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, Gollob MH, Gordon AS, Harrison SM, Hershberger RE, Klein TE, Richards CS, Stewart DR, Martin CL, ACMG Secondary Findings Working Group. Electronic address: [documents@acmg.net](mailto:documents@acmg.net). ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2023 Aug;25(8):100866.