

UNIVERSITY HOSPITAL BRNO
FACULTY OF MEDICINE
MASARYK UNIVERSITY



DEPARTMENT OF **PAEDIATRIC**
ANAESTHESIOLOGY
AND INTENSIVE CARE MEDICINE

ACMH Akademické centrum
maligní hypertermie

Maligní hypertermie – stručný vhled do problematiky

**FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO**

**MUNI
MED**

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
U SV. ANNY
V BRNĚ



Historický vývoj

60. léta - zavedení halotanu

- vznik pojmu „maligní hypertermie“
- mortalita 70-80%

70. léta - objev principu IVCT

- dantrolen jako kauzální lék

80. léta - dostupnost kapnografie

- pokles mortality na 20%

90. léta až dosud

- propofol (TIVA), moderní relaxancia
- detekce rizikových osob, erudice lékařů
- mortalita ve vyspělých zemích 0,2- 2%

2010 a dále – rozvoj a praktická dostupnost molekulární genetiky

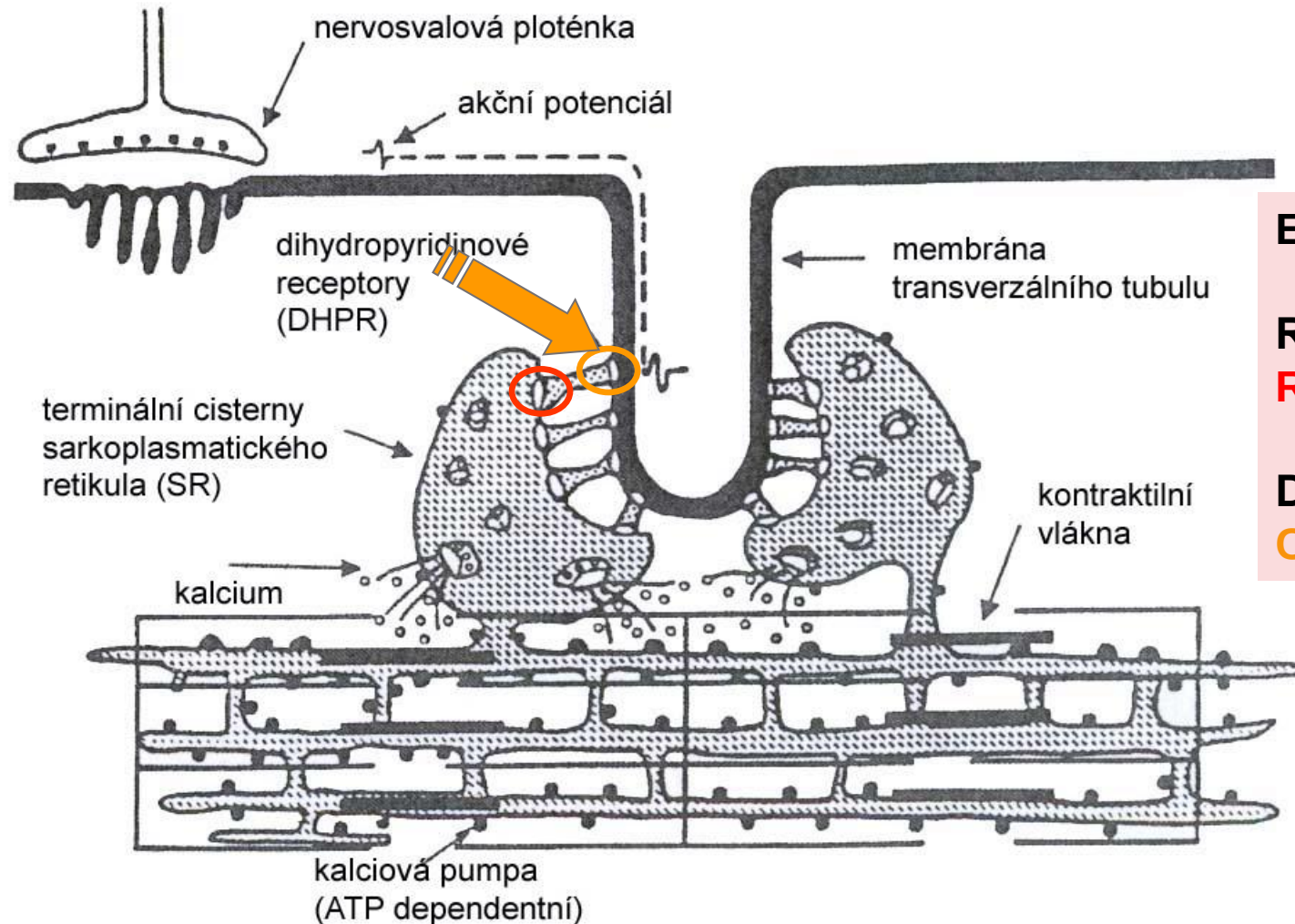
- ohromný překryv genotypů a fenotypů MH a rizikových myopatií

Maligní hypertermie:

Volatilní anestetika a **suxamethonium** vyvolají u disponovaných jedinců masívní uvolnění Ca iontů ze SR, které při poruše Ca kanálu (DHPR + RYR1) nelze dostat zpět. Výsledkem je hypermetabolismus, úplné energetické vyčerpání organismu, hypoxie, smíšená acidóza, hypertermie svalová rigidita, masívní rabdomyolýza, multiorgánové selhání a srdeční zástava.



Patofyziologie MH



E-C coupling (ECC cycle):

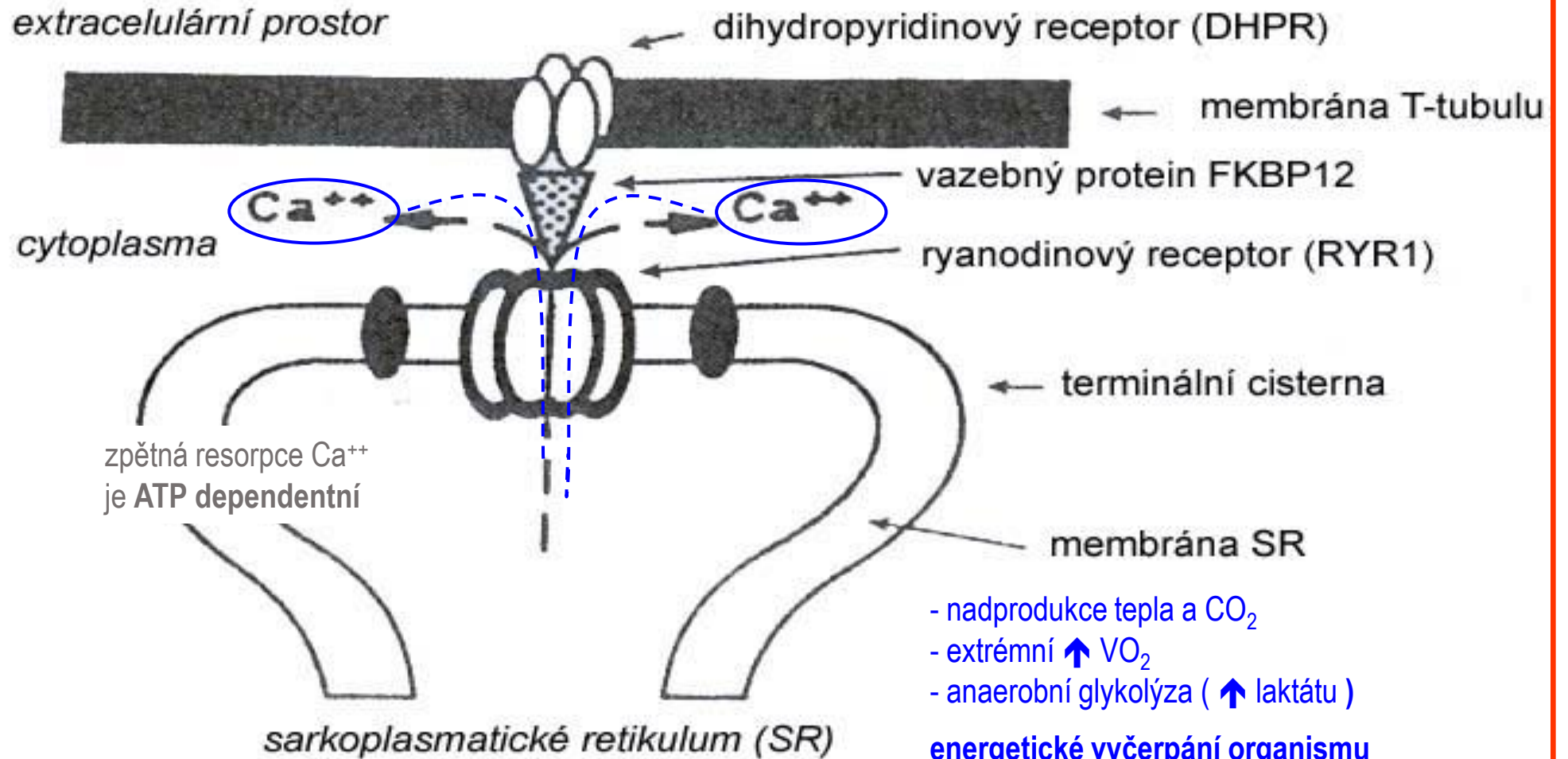
Ryanodinový receptor

RYR1 gen, 19q13.1

Dihydropyridinový receptor

CACNA1S gen, 1q31-q32

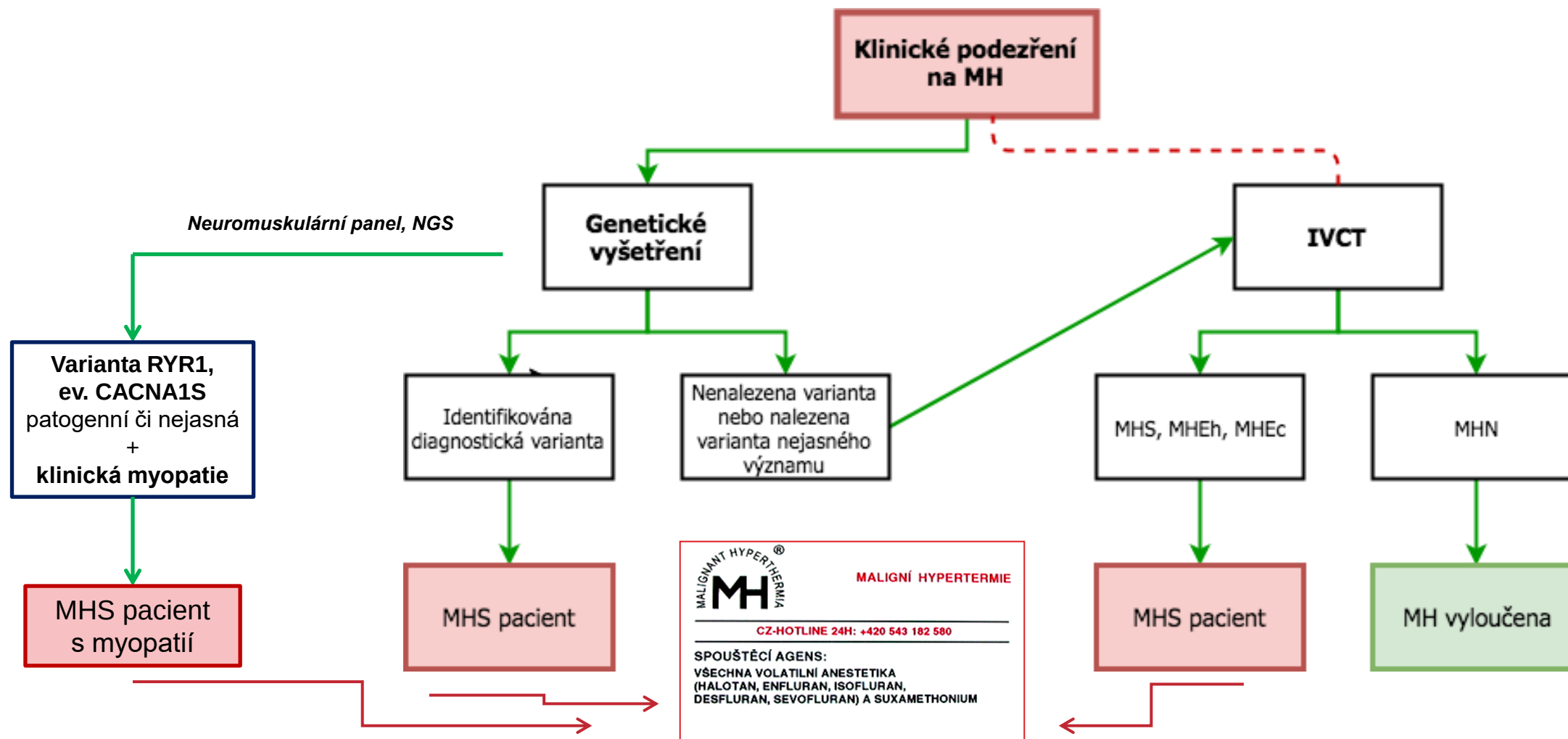
Patofyziologie MH



- nadprodukce tepla a CO₂
- extrémní ↑ VO₂
- anaerobní glykolýza (↑ laktátu)

energetické vyčerpání organismu
smíšená acidóza

Diagnostický algoritmus



Diagnostický plán ... po domluvě s rodinou

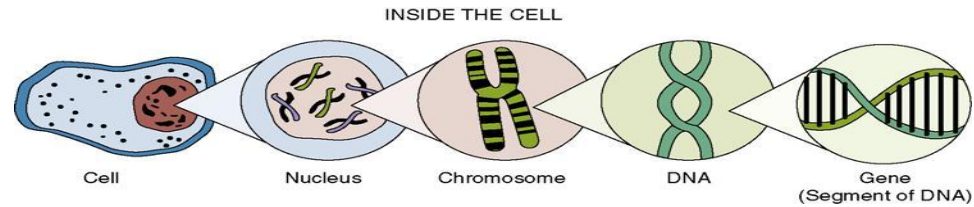
- Konzultace s MH centrem, **individuální přístup**
- **Genetika** - dobrá dostupnost, malá invazivita (stačí poslat krev)
 - zlepšující se metodika, rok od roku více mutací
 - **výtěžná pro** cca polovinu MHS pacientů, tj. **20-25% hlášených**
- **IVCT** - vysoká senzitivita i specifita
 - **jasný výsledek pro každého vyšetřeného**
 - velká **invazivita** (odběr svalu = operace)
 - technická náročnost (speciální laboratoř)
 - limitace věkem (hmotností), komorbiditou

Zvažujeme:

míru MH rizika, závažnost prodělaných MH projevů, rychlost zotavení, dostupnost metody, časový aspekt - často plánovaný chirurgický výkon !!! přání poučeného pacienta ...



Kde a čo hľadáme?



Gene	Locus		Protein	Diagnóza
RYR 1	19q13.1	AD, AR	Skeletal muscle ryanodin receptor	Central Core Disease (CCD) Multi-minicore Disease (MmD) Centronuclear Myopathy (CNM) Congenital Fibre Type Dysproportion (CFTD) Malignant Hypertermia (MH) MH-associated myopathies Periodic Paralysis (PP)
CACNA1S	1q32.1	AD, AR	L-type Ca channel alpha 1S subunit	Periodic Paralysis (PP) Congenital Myopathy
STAC3	12q13.3	AR	SH3 And Cysteine-Rich Domain Containing Protein	Native American Myopathy (NAM)
TRDN	6q22.31	AR	Triadin	Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia Congenital Myopathy
ATP2A1	16p11.2	AR	Fast-twitch SR Ca ATPase	Brody myopathy

Gene defects affecting the ECC cycle



Jaké máme možnosti genetické diagnostiky ?

NGS

- **Sekvenování nové generace (NextGenSeq)** je moderní metoda pro sekvenování genomů při vysoké rychlosti a relativně nízkých nákladech.
- Sekvenujeme soubor genů označený jako „**neuromuskulární panel**“
- Odhalí spoustu variant nejasného významu včetně polymorfismů
- Interpretace pomocí tzv. „in silico“ analýz, genetických databází, modelování atd.
- Pro stanovení vztahu MH je nutné zhodnotit geny

**RYR1, CACNA1S/CACNB1, STAC3,
CASQ1, ATP2A1 (SERCA), KCNA1, TRPV1**



5 kategorií variant

Pravděpodobná
korelace
s fenotypem

MHS

1. Patogenní (P)

- pokud splňují **kritéria EMHG** vč. **funkčních testů** = **diagnostické pro MH**
<https://www.emhg.org/diagnostic-mutations>
- patogenní na základě **genetických kritérií** (MAF), in silico analýz, **databázových nástrojů** (GnomAD, ClinVar, HGMD), **modelování** ...
<http://www.girard.li/RYR1/test.html>
REVEL score (nad 0,9), Grantham score (nad 159),

100%

>99%

Šedá zóna :
nutný IVCT

2. Pravděpodobně patogenní (LP)

+ **jasné symptomy**, např. **myopatie**

90-99%

3. Nejasného významu (Variant of Uncertain Significance, VUS)

10-90%

4. Pravděpodobně benigní (LB)

0,1-10%

5. Benigní (B)

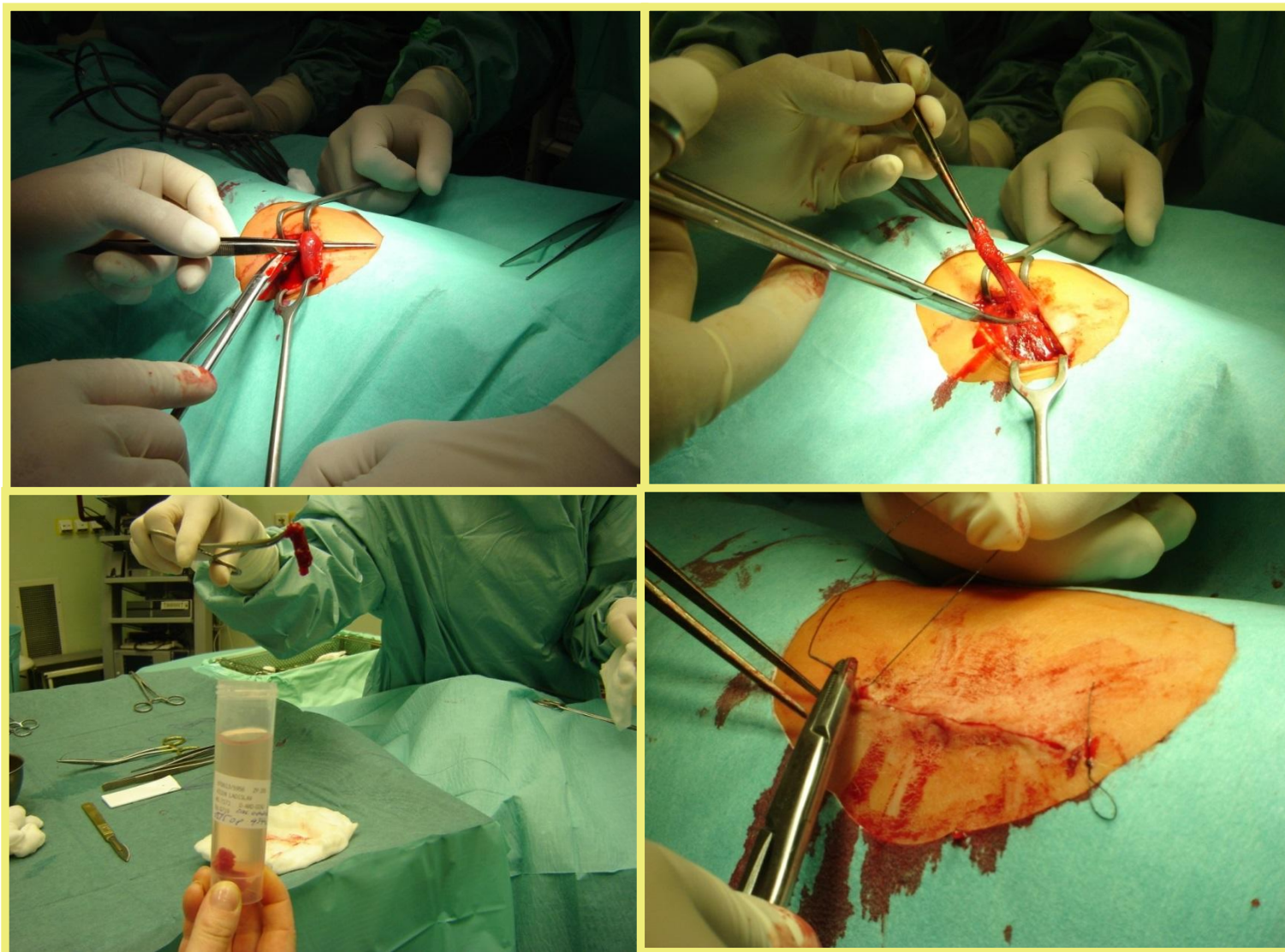
Riziko stejné jako v běžné populaci : 3-5%

< 0,1%



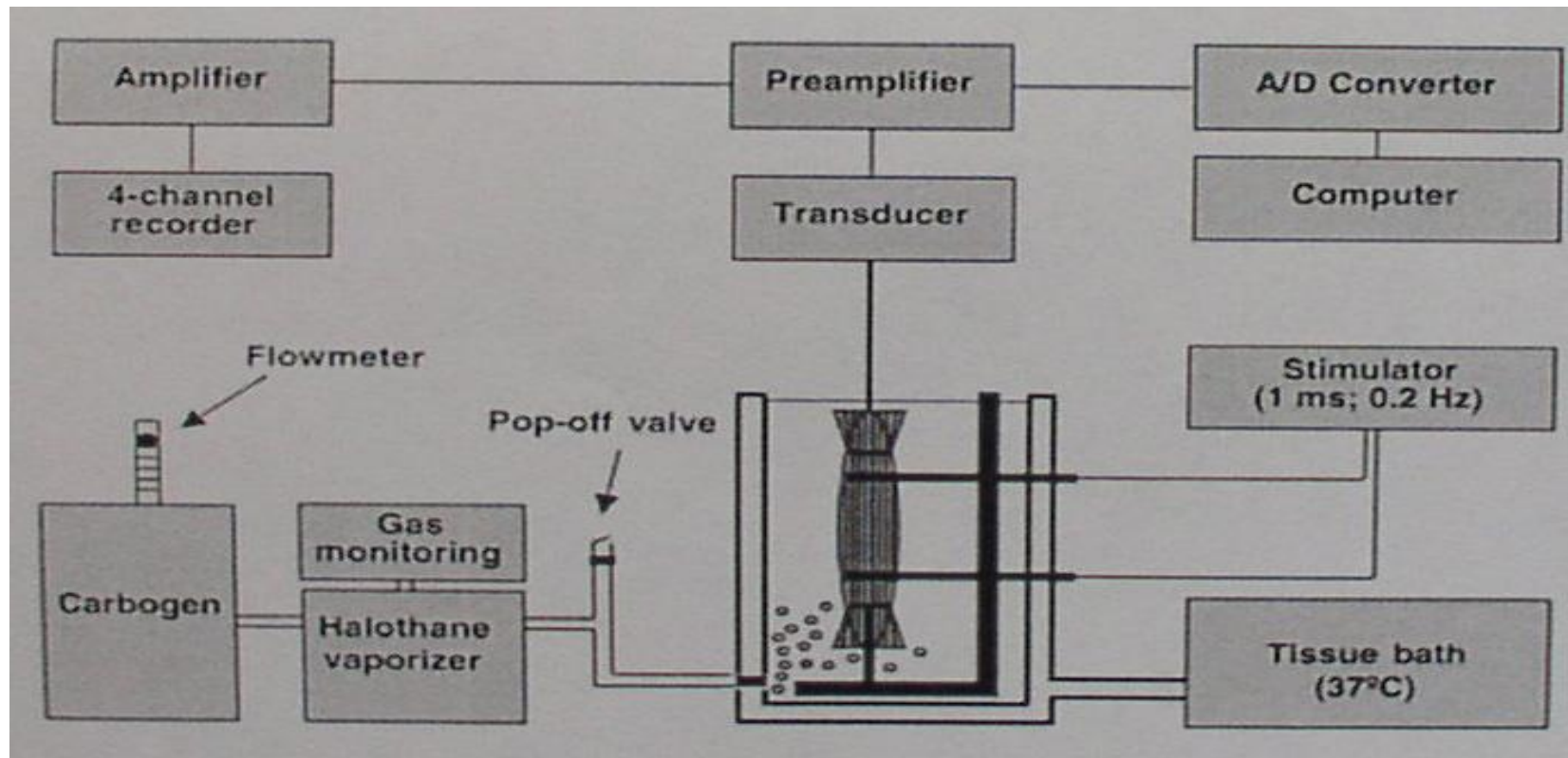
Odběr svalu pro test na MH

- Nutný blok svalu 2 x 1,5 x 5 cm
- Šetrnější odběr = tři tenčí snopce se zachováním podélných vláken
- V beztriggerové celkové anestezii s analgetickým blokem (FICC)
- U dospělých možnost v regionální či svodné anestezii a sedaci
- Limitace věkem (od 10 let) resp. tělesnou hmotností (od 30kg bw.)
- Odběr z vnější strany stehna (vastus lateralis m. quadr. femoris = čtyřhlavého stehenního svalu)
- Pacient volí stranu



In vitro kontrakční test - IVCT

Krebs-Ringerův roztok, Oxykarbogen, 37°C

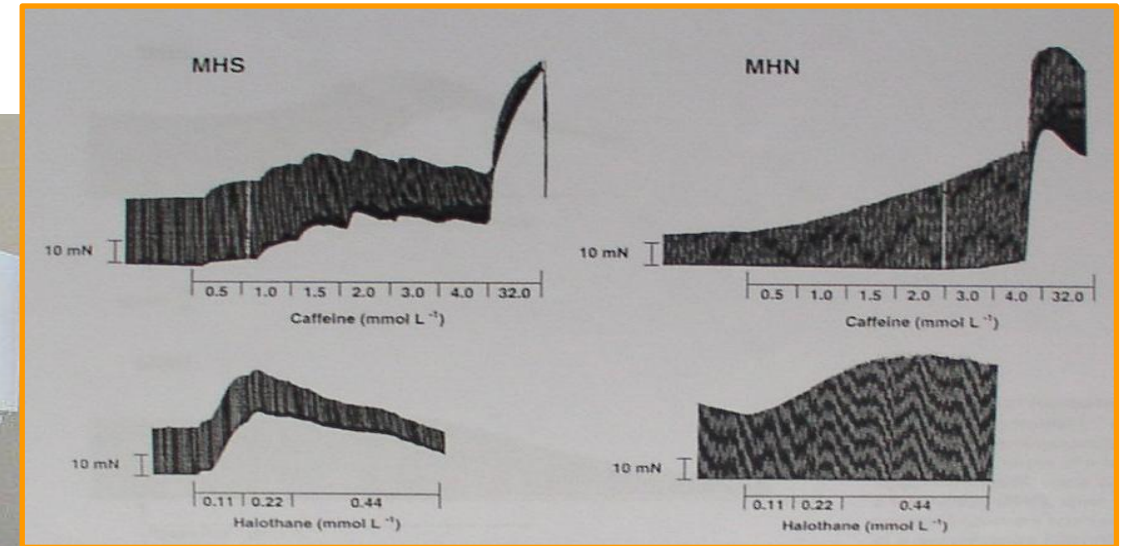
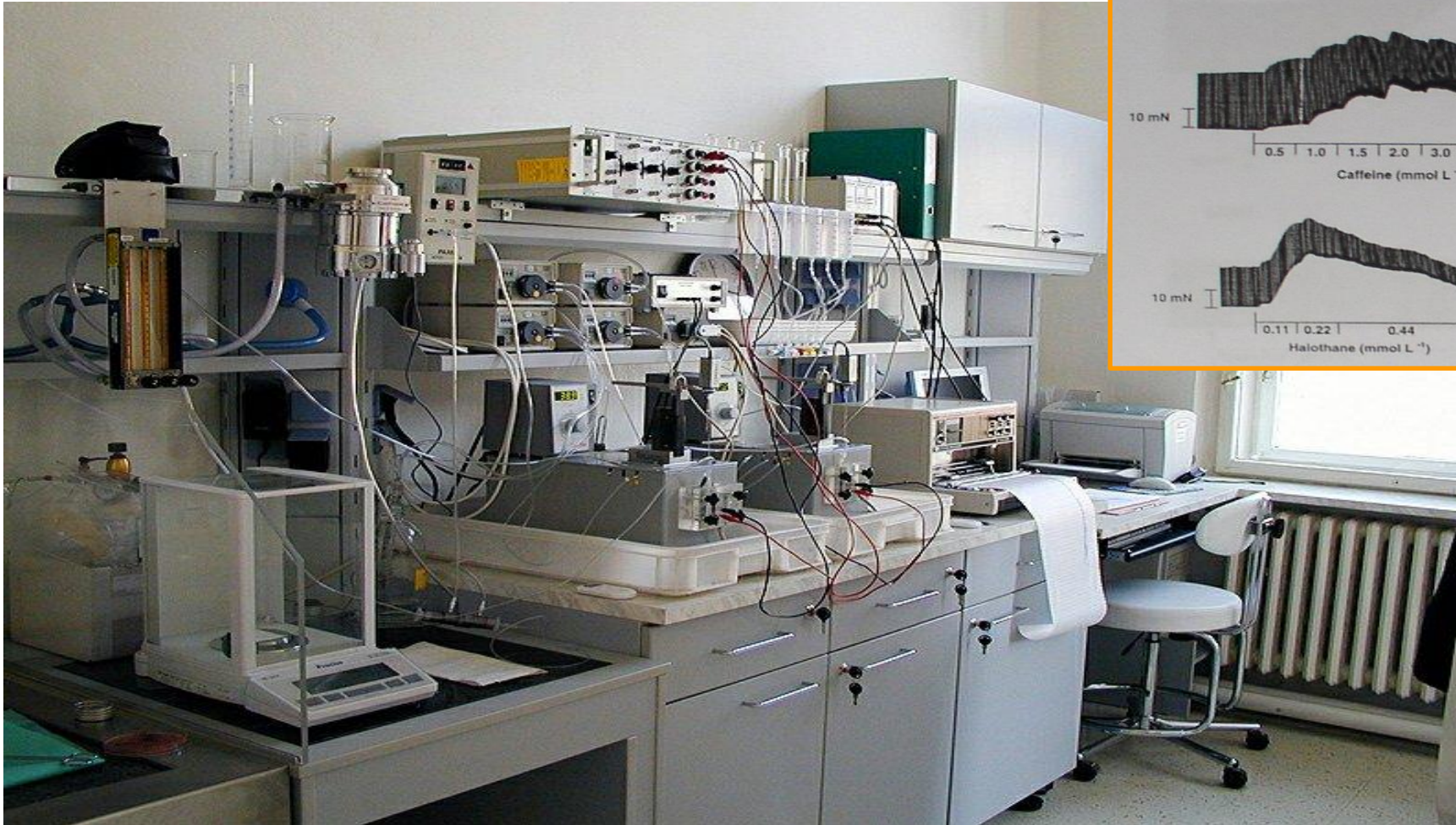


- Odebraný sval se vystavuje spouštěčům MH v laboratoři
- Standartně se používá halotan a kofein ve vzrůstající koncentraci
- Měří se síla kontrakce svalového snopce



In vitro kontrakční test - IVCT

Krebs-Ringerův roztok, Oxykarbogen, 37°C



RYR1 (CACNA1S) related disorders

Congenital myopathies

CORE MYOPATHIES

- Central Core Disease, CCD
- Multi-minicore Disease, MmD
- Nemaline Myopathy, NM
varianta Core-Rod myopathy
- Centronuclear Myopathy, CNM

JINÉ KONGENITÁLNÍ MYOPATIE

- King-Denborough Syndrome
- CFTD
- Fetal akinesia
- Late-onset axial myopathy

Channelopathies

- Hypokalemic periodic paralysis, HypoPP

Exertional recurrent rhabdomyolysis/ myalgia

Exertional heat stroke

