



Maligní hypertermie up to date 2015

D.Štěpánková



Definice

Nekontrolovaná **hypermetabolická reakce** vznikající na principu samospouštěcího mechanismu (**CIRC**) v **kosterním svalstvu** , která se po určité době stává irreverzibilní a vede ke smrti organismu pod obrazem multiorgánového selhání.

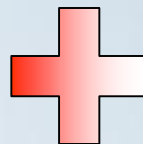
Spouštěč

volatilní anestetika

halotan
izofluran
sevofluran
desfluran

sukcinylcholin (SCCH)

nefarmakologické
(stres, heatstroke...)

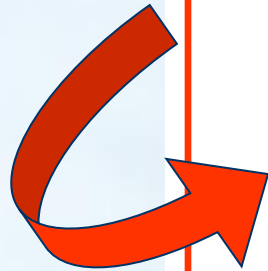
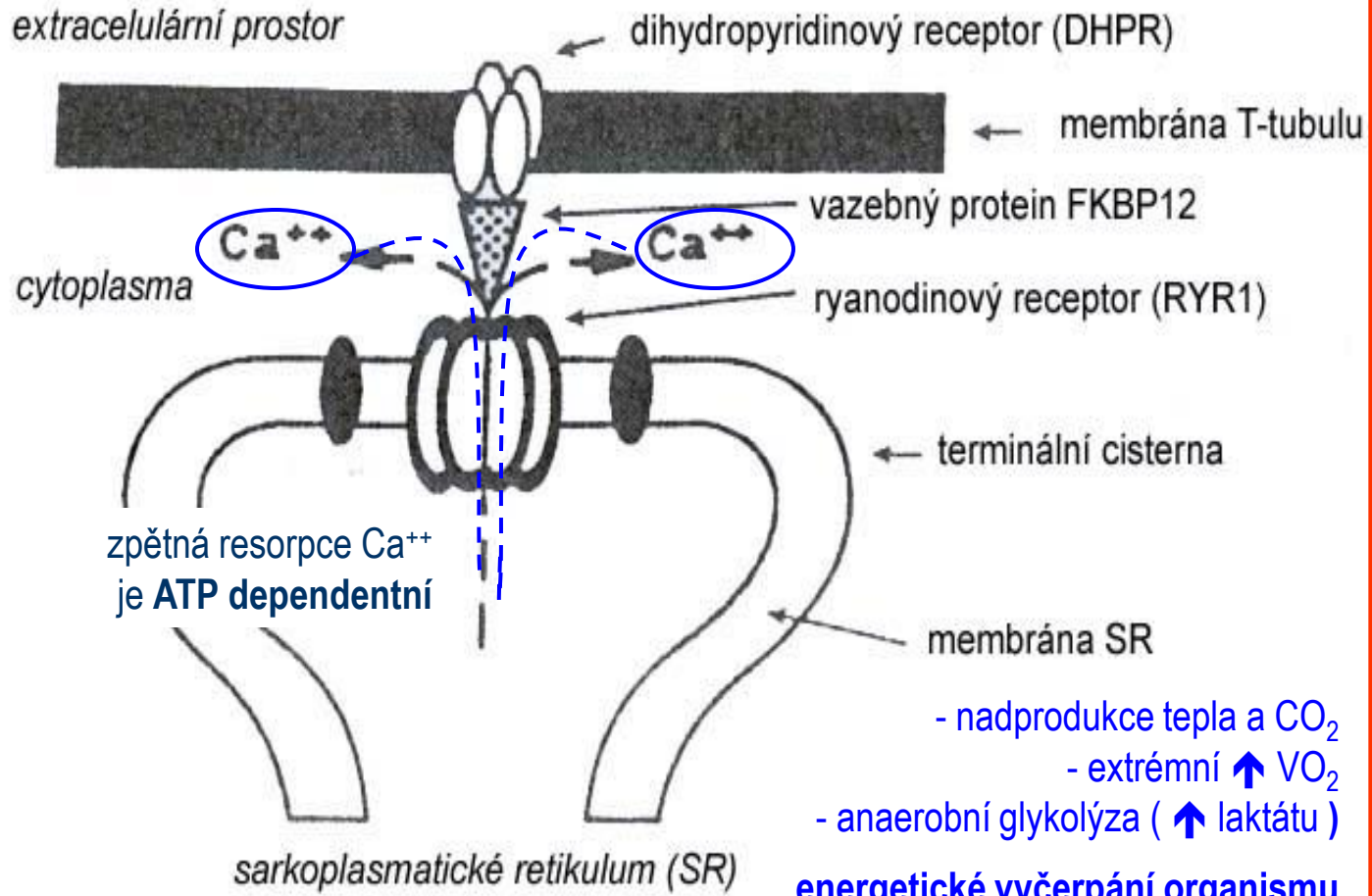


Vnímavý jedinec





Patofyziologie



- nadprodukce tepla a CO_2
 - extrémní $\uparrow VO_2$
 - anaerobní glykolýza (\uparrow laktátu)
- energetické vyčerpání organismu**
smíšená acidóza



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%



European Malignant Hyperthermia Group

EMHG guidelines: <http://www.emhg.org/>

EMHG guidelines for the investigation of MH susceptibility

[EMHG guidelines for the investigation of MH susceptibility](#)

Appendix: Characterisation of RYR1 sequence variants

Recognizing and managing a MH crisis

[EMHG Guidelines for recognition and treatment of MH crisis \[PDF/75.6KB\]](#)

In-vitro contracture testing

[Ryanodine muscle contracture testing \(optional test\) \[PDF/\]](#)

[4-chloro-m-kresol bolus test \[PDF/\]](#)

[Cryopreservation of muscle tissue \[PDF/\]](#)

OXFORD JOURNALS

BJA
British Journal of Anaesthesia

**European Malignant Hyperthermia Group
guidelines for investigation of malignant
hyperthermia susceptibility**

Br. J. Anaesth. first published online July 18, 2015



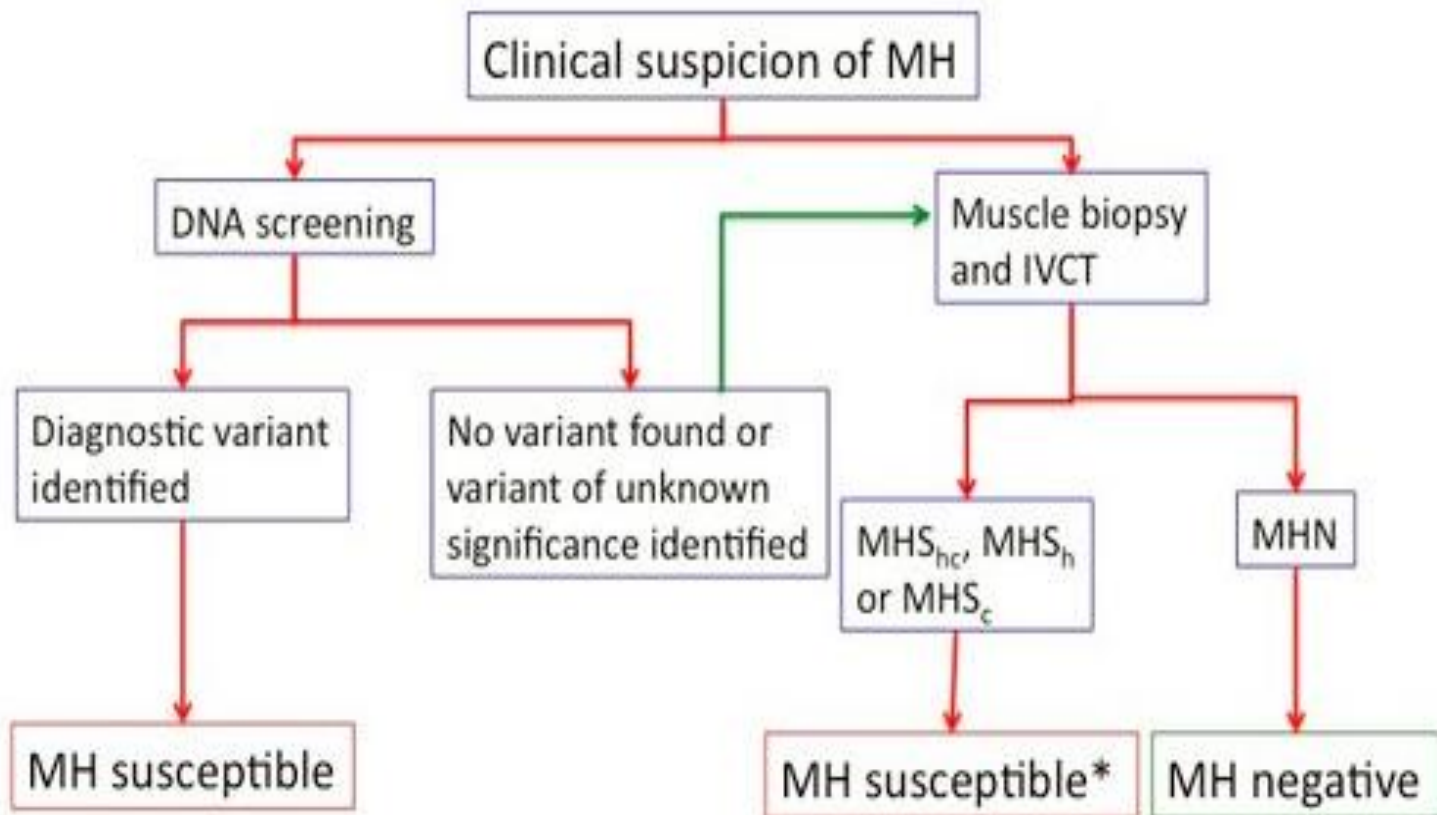
Hlášení pacienta do MH centra

nejčastější důvody

1. Family history of malignant hyperthermia.
2. Adverse reaction to general anaesthesia where a trigger agent has been used, involving any combination of signs of increased metabolism (unexplained increase in carbon dioxide production, tachycardia, temperature increase), muscle rigidity, rhabdomyolysis, disseminated intravascular coagulation and/or death. Initial signs should be evident during anaesthesia or within 60 minutes of discontinuation of anaesthesia.
3. Family history of unexplained perioperative death.
4. Postoperative rhabdomyolysis after clinical exclusion of other myopathies.
5. Exertional rhabdomyolysis / recurrent rhabdomyolysis or persistently raised serum creatine kinase concentration of unknown cause (idiopathic hyperCKaemia) where no cause has been identified following neurological work-up.
6. Exertional heat stroke requiring hospital admission, where known predisposing factors have been excluded.
7. Myopathy and detection of an uncharacterised, rare, potentially pathogenic *RYR1* variant.



Diagnostika MH





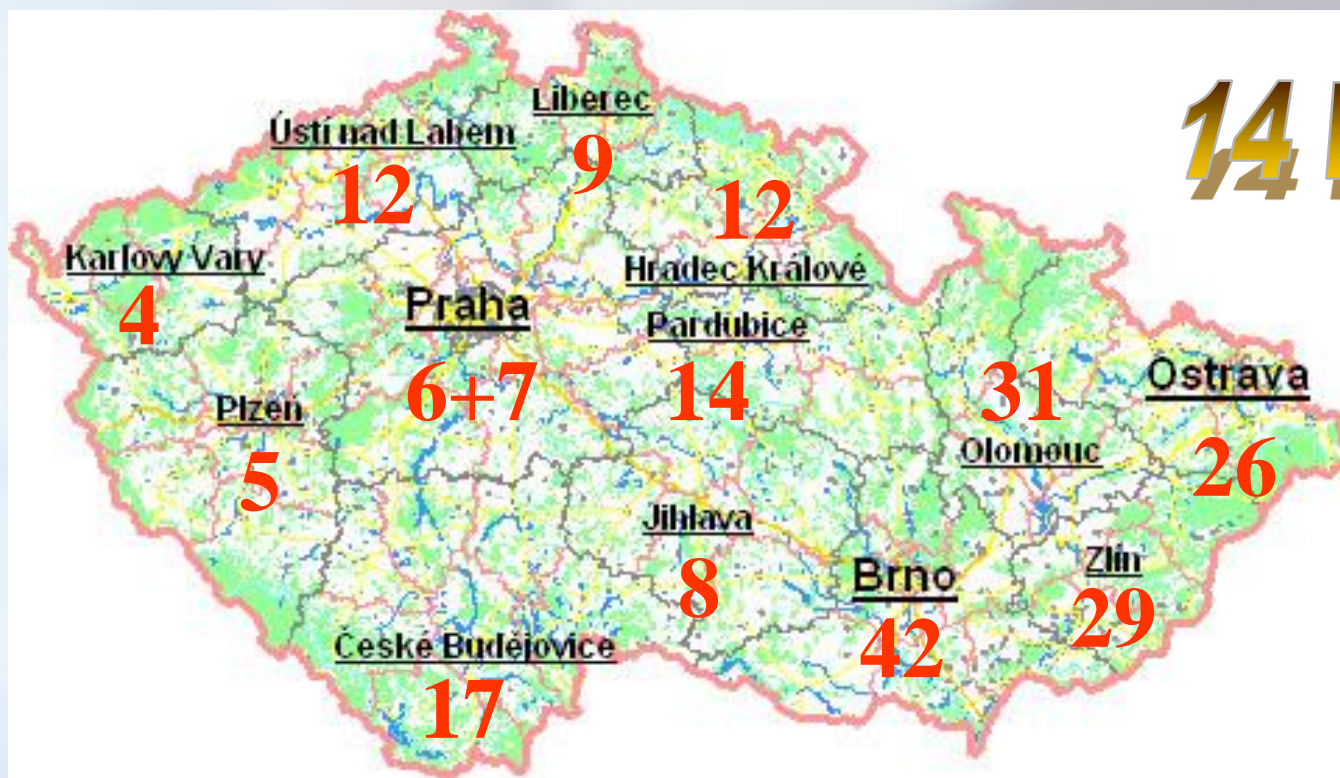
Čím začít: genetika nebo IVCT ?

- Konzultace s MH centrem, individuální přístup
- IVCT - vysoká senzitivita i specifita
 - jasný výsledek pro každého vyšetřeného
 - velká invazivita (odběr svalu = operace)
 - technická náročnost (speciální laboratoř)
 - limitace věkem (hmotností), komorbiditou
- Genetika - dostupnost, nízká invazivita (stačí poslat krev)
 - zlepšující se metodika, rok od roku více mutací
 - nízká senzitivita
 - výtěžná pro méně než polovinu pacientů
- Zvažujeme míru MH rizika, závažnost klinických projevů, rychlost zotavení, dostupnost metody, časový aspekt -často plánovaný chirurg. výkon, přání poučeného pacienta ...



Mapa hlášení do MH centra v ČR

- t.č. je v databázi **222 MH rizikových rodin**
- celkem hlásilo cca **45 pracovišť** v ČR a SR

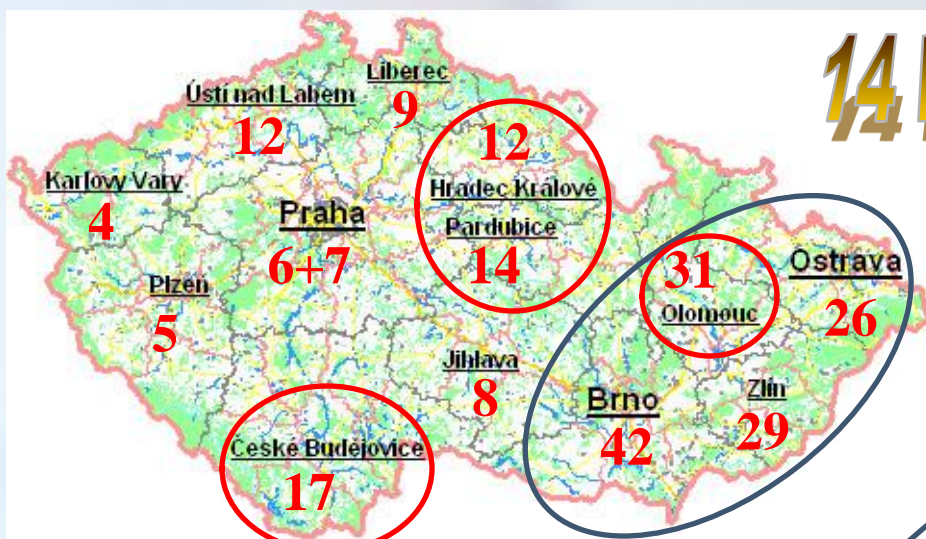


14 krajů



Mapa hlášení do MH centra v ČR

- od roku 2005 spolupracujeme se **Slovenskem**
- zpočátku administrativní překážky



14 krajů
14 krajů

- spolupracující pracoviště
lékařské genetiky



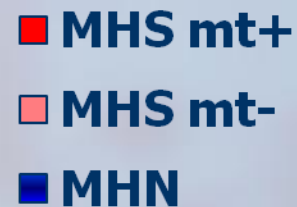
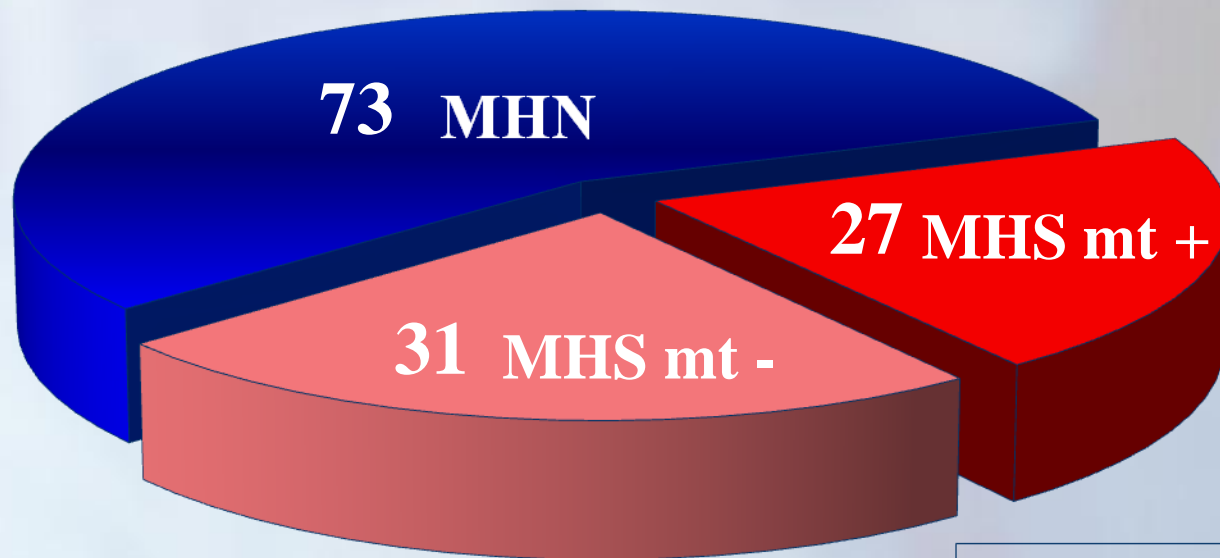
8 krajů



Maligní hypertermie v ČR

- první úspěšný IVCT v 5/2002
- **341 diagnosticky uzavřených osob**
 - 199 IVCT 63 MHS, 9 MHEc, 18 MHEh, 109 MHN
 - 142 genetická dg. 72 MHS, 70 MHN
- V české populaci prokázáno **9 kauzálních mutací RYR1** z celkem 35, **4 nové.**
- Pozitivní diagnóza = práce vždy s celou rodinou

Maligní hypertermie v ČR



- Celkem 131 rodin
- 58 MH pozitivní
- **27 geneticky informativní**



Diagnostika MH u dětí

Podezření na MH

- Susp. MH epizoda
- Rizikové faktory

(anamnéza, klinika, laboratoř...)

Hlášení
KDAR FN Brno,
ARK FN USA

MH REGISTR

GENETIKA

- Genealogie
- Molekul.analýza

DNA(krev)

> 30kg

IVCT

< 30kg

IVCT proband

IVCT rodiče

RNA (sval) proband

RNA (sval) rodiče

Testování dalších příbuzných



Diagnostika MH u dětí

Podezření na MH

- Susp. MH epizoda
- Rizikové faktory

(anamnéza, klinika, laboratoř...)

Hlášení
KDAR FN Brno,
ARK FN USA

MH REGISTR

GENETIKA

- Genealogie
- Molekul.analýza

MHS

kauzální mt

DNA(krev)

non mt /neznámá

> 30kg

IVCT proband

RNA (sval) proband

< 30kg

IVCT rodiče

RNA (sval) rodiče

MHN

MHS

Testování dalších příbuzných



Diagnostika MH u dětí:

- **IVCT** - informovaný souhlas rodičů
 - odběr svalu v CA (TIVA) ev. RA
 - adekvátní vybavení sálu
 - příprava a pooperační monitorace dítěte na JIP
 - transport vzorku, zpracování do 5 hod.
 - limitace váhou dítěte (nad 30kg)
- **Molekulární genetika**
 - nesrážlivá periferní krev – DNA analýza
 - svalové vlákno – RNA analýza

Registr maligní hypertermie

Evidence podezření maligní hypertermie

Domů Vytvořit Externí data Databázové nástroje

Zobrazení Vložit Vymout Kopírovat Kopírovat formát Schránka Písmo Text ve formátu RTF Aktualizovat vše Nový Uložit Odstranit Další Záznamy Seřadit a filtrovat Filtrovat Vyběr - Úpravit - Přepnout filtr Zobrazit celý formulář Přepnout okna Najít Přejít na - Vybrat - Nahradit

F-Spuštění

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO
Databáze osob s rizikem maligní hypertermie
Žijeme pro Vaše zdraví
KDAR FN Brno

Otevřít:
Formuláře pro zadání
Formuláře pro zadání
Formuláře pro diagnózu

Pacienti (probandi) s podezřením na MH:

Mutace v rodině: **G7373A**
Kdo stanovil dg.:
naše pracoviště

Rodina: **CZ 14 poz**
Ulice, č.p.:
Město:
PSČ:
Telefon:

PŘÍJMENÍ
JMÉNO
Rodné číslo

Podezření vysloveno na základě:

a) rizikové anamnézy
 RA OA Anamnestické údaje
 rabdomyolýza
 CCD like myopatie

RA: bezvýznamná, OA: p.h. 2400/4 porodnicí pedes calcaneovalgi, flekč kolen, molotický vývoj opožděn. Sile RHV v Přerově, cvičil Voitu. Přijat na talus verticalis v 12/2002, kdy ještě konfigurace nožek normální. Sledov

b) operačních komplikací anómie
Operační dg: **operace sec McKey** Datum: **9.12.2002**

Peroperačně aplikovaná farmaka:
 SCCH Jiná inhalací anestetika Jiná relaxancia
 Halotan

Průběh:
První příznak vedoucí k podezření na MH: trismus, obtížná in
Klinika, terapie
Úvod do anestezie halotanem (max 2,5%), pokus o intubaci anestezii pro antepozici neúspěšný, přidán SCCH 10mg - p bradykardie, Prodýcháván O2, po odeznění SCCH začíná přidán Rapifen a Thiopental, zaintubován a výkon proved Sufenta, AIP/D2). Pacient dále hemodynamicky stabilizov

Trvání anestezie (v minutách): 3 do prvního

Příbuzní: **Rodokmen** **Zadávat** **Dg.** **Výsledek**

Záznam: 84 z 221 Nefiltrováno Vyhledávání

Diagnostika maligní hypertermie

PŘÍJMENÍ
JMÉNO
Rodné číslo

Do databáze vložen jako: **pacient (proband)**

1. Genetika:
Datum návštěvy: 12.12.2002
Klinick. genetika: Anamnéza, genealogie Odběr krve (banka)
Molekul. analýza: cDNA - exony cDNA/RNA sval cDNA - hot spot
vzorky čísla: dokončeno:
DNA krev: 1563/02
cDNA tkáň:
cDNA krev: C363/02

Analýza DNA 19q13.1
1. známá mutace: **G7373A**
2. známá mutace: **Žádná**
ev. nová mutace:
Pozn.:
DNA analýza DMD: non del 19 vytipovaných exonů genu pro dystrofín. Neurolog. dg. CCD!!!!

2. Svalový kontrakční test in vitro:
Datum odběru: genetická dg.
Místo:
Operátor:
Vzorek svalu z:
Poznámka: matka: 6.10.03, MHS
teta: 9.10.03, MHS
sestra: 26.1.04 MHS

Výsledek IVCT
 MHS
 MHEc
 MHEh
 MHN
 nelestován
 bez reakce

Záznam: 1 z 1 Bez filtru Vyhledávání

Přehled pozitivně testovaných osob: **Tabulka**

Filtered




Registr maligní hypertermie

| | Rc | MH senzitiv | Mutace | PŘIJMENÍ | JMÉNO | Rodné číslo | IVCT | Datum odběru | MutaceNová |
|----|-----|-------------|-----------------|----------|----------|-------------|-------------|------------------|----------------------------------------------------|
| CZ | 79 | poz | C1840T | Di | Roman | 11 | MHS | 30.11.2006 | |
| CZ | 43 | poz | C1840T | Br | Jan | 17 | MHS | 22.9.2005 | |
| SK | 110 | poz | C1840T | Bo | Juraj | 12 | MHS | 29.3.2012 | |
| CZ | | poz | C1840T | M | Zdenka | 10 | MHS | genetická dg. | |
| CZ | 36 | poz | C1840T ev.nová | Ci | Jiřina | 16 | MHS | 29.3.2004 | zatím nenalezena |
| CZ | 69 | poz | C6617T | M | Tomáš | 13 | netestováno | otec MHS+C6617T | |
| CZ | 28 | poz | C6617T | Če | Jiří | 11 | MHS | 15.1.2004 | |
| CZ | 20 | poz | C6617T | Sc | Martin | 11 | MHS | 13.11.2003 | |
| CZ | 49 | poz | C6617T | Bu | Roman | 19 | MHS | 13.1.2005 | |
| CZ | 92 | poz | G1840T | Vi | Ladislav | 16 | MHS | 15.5.2008 | nenalezena |
| SK | 103 | poz | G488T | Di | Marcela | 10 | MHS | 7.12.2009 | |
| CZ | 131 | poz | G6488A | Sl | René | 10 | MHS | | |
| CZ | 80 | poz | G6502A | Vi | Pavel | 17 | MHS | 4.12.2006 | |
| CZ | 87 | poz | G6502A | Sv | Ivana | 16 | MHS | IVCT | |
| CZ | 21 | poz | G6502A | Zi | Michaela | 11 | MHS | 25.11.2003 | nenalezena |
| CZ | 29 | poz | G7048A | Hi | Hana | 14 | MHS | 19.1.2004 | nenalezena |
| CZ | 17 | poz | G7048A | Pe | Silvie | 15 | MHS | 3.11.2003 | SNP: S556S |
| CZ | 86 | poz | G7373A | Ja | Marie | 13 | MHS | 3.5.2007 | nenalazena |
| CZ | 67 | poz | G7373A | Lu | Patrik | 18 | MHS | 2.3.2006 | |
| CZ | 14 | poz | G7373A | Kr | Matěj | 15 | MHS | genetická dg. | |
| CZ | 76 | poz | G7373A | M | Martin | 16 | MHS | 9.10.2006 | |
| SK | 94 | poz | nová mt 7041del | Če | Slavomír | 18 | MHS | 2.6.2008 | c.7039_7041delGAG, p.Glu2348del |
| CZ | 84 | poz | nová mt G1598A | Sc | Alena | 10 | MHS | 16.4.2007 | c.1598G>A, p.R533H |
| CZ | 119 | poz | nová mt A1453G | Kl | Gabriel | 13 | MHS | | M485V, ATG>GTG, 1453A>G |
| CZ | 66 | poz | nová mt A7025G | Šr | Jakub | 13 | MHEc | 26.1.2006 | c.A7025G, p.N2342S |
| CZ | 52 | poz | nová? | Ni | Petr | 11 | bez reakce | 19.5.2003 | V2149M, G6445Aex39,GTGto ATG; 2xSNP: P2526P T4752T |
| CZ | 9 | poz | nová? | Mu | Jakub | 16 | netestováno | pozveme 5-6/2010 | |

- 27 s prokázanou mutací

Registr maligní hypertermie

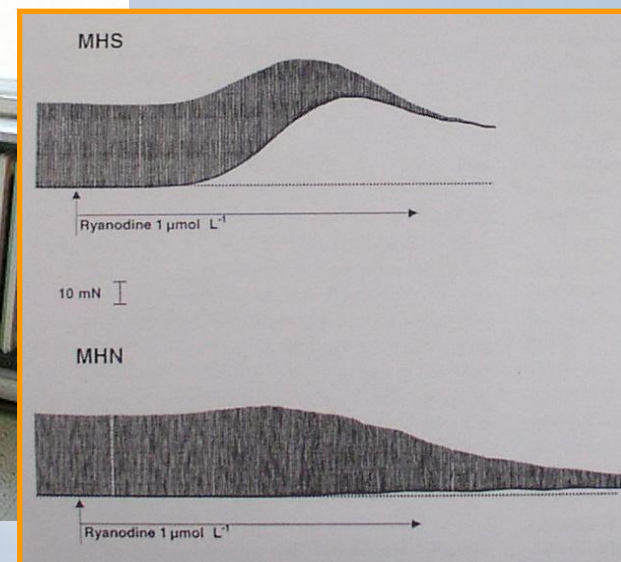
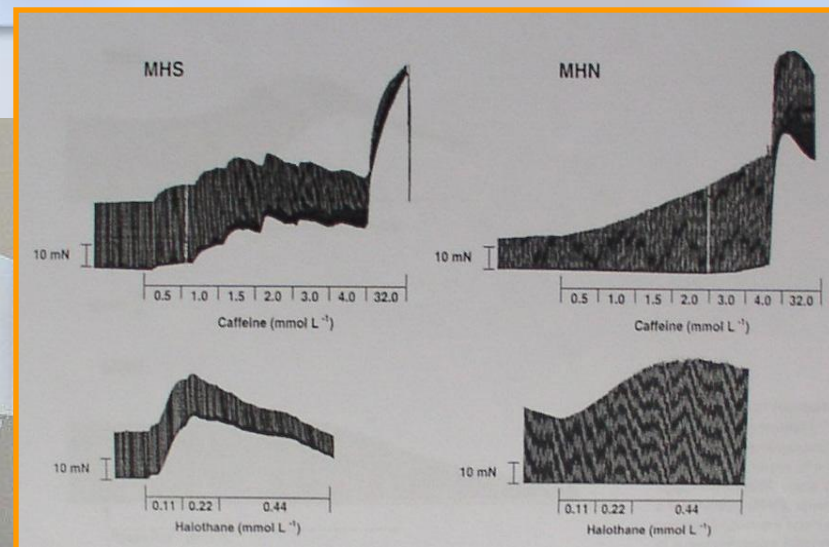


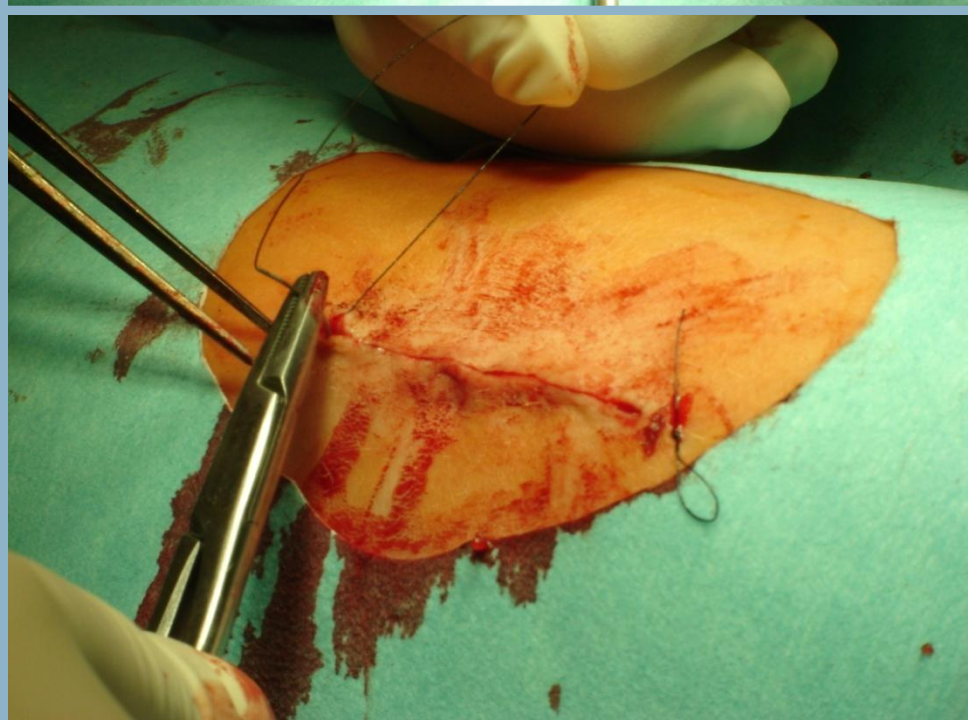
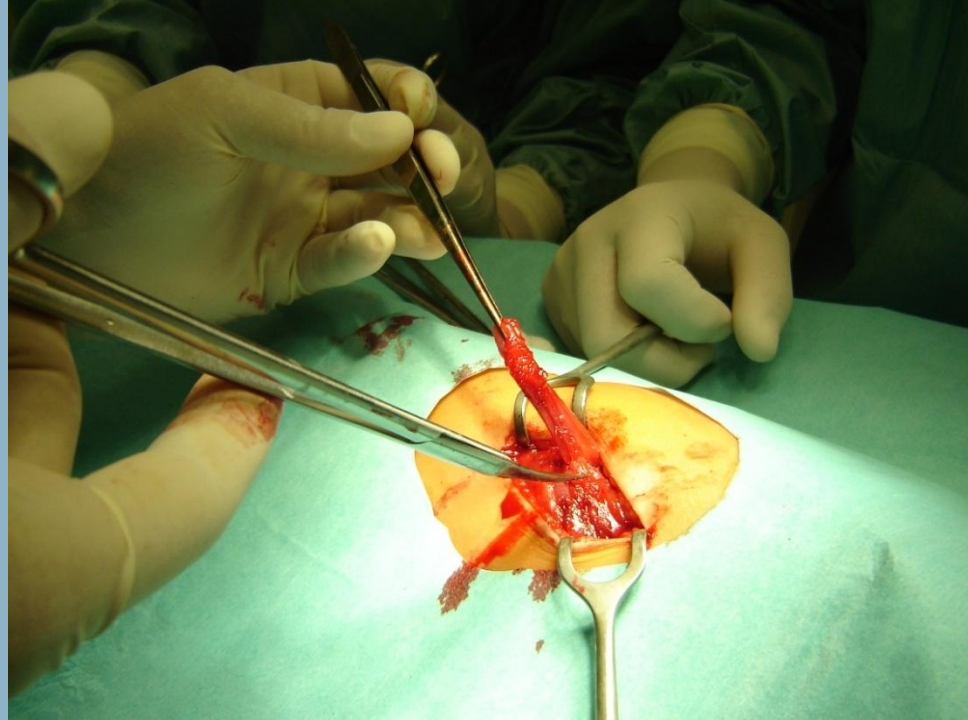
| Rc | MH senzitiv | Mutace | PŘÍJMENÍ | JMÉNC | Rodné číslo | IVCT | Datum odběru | MutaceNová |
|-----|-------------|--------|----------|-----------|-------------|-------------|--------------------|-----------------------------|
| 40 | poz | non mt | Sv | Ludvík | 5 | netestováno | pozvat | |
| 55 | poz | non mt | Ry | Jiřina | | MHEc | 28.2.2005 | |
| 47 | poz | non mt | He | Karel | 0 | MHS | 15.11.2004 | |
| 22 | poz | non mt | M | Ivana | 4 | MHEc | 1.12.2003 | nenalezena |
| 33 | poz | non mt | Dc | Jolana | 5 | MHS | 16.2.2004 | SNP: L198L |
| 54 | poz | non mt | Hc | Martina | 0 | MHS | 14.2.2005 | |
| 1 | poz | non mt | Kc | Josef | 4 | MHS | 22.5.2003 | |
| 4 | poz | non mt | Šp | David | 9 | MHS | 5.6.2003 | nenalezena |
| 16 | poz | non mt | Ke | Jana | 5 | MHEh | 23.10.2003 | SNP: S556S |
| 30 | poz | non mt | Jo | Markéta | 7 | MHEh | 29.1.2004 | nenalezena |
| 57 | poz | non mt | Pa | Martin | 8 | MHEh | 9.5.2005 | |
| 12 | poz | non mt | Há | Monika | 7 | MHEc | 22.9.2003 | |
| 24 | poz | non mt | Kc | Gustav | 1 | netestováno | matka MHEh | nenalezena |
| 37 | poz | non mt | Hé | Kateřina | 1 | MHEh | 1.4.2004 | nenalezena |
| 38 | poz | non mt | Ku | Daniela | 3 | MHS | 8.4.2004 | nenalezena |
| 74 | poz | non mt | Pl | Miroslav | 9 | MHS | 7.9.2006 | |
| 2 | poz | non mt | Dy | Lukáš | 9 | MHEh | 6.10.2005 | |
| 85 | poz | non mt | Pa | Josef | 4 | MHS | 26.4.2007 | |
| 46 | poz | non mt | Hu | Tomáš | 3 | netestováno | matka MHS, pozveme | |
| 59 | poz | non mt | Hu | Kateřina | 6 | MHEc | 27.11.2008 | |
| 56 | poz | non mt | Ze | Ladislav | 6 | MHEc | 1.3.2005 | nenalezena |
| 83 | poz | non mt | Rc | David | 5 | MHEh | 29.3.2007 | nenalezena gen CFTR: non mt |
| 77 | poz | non mt | Kr | Věra | | MHS | 23.10.2006 | |
| 90 | poz | non mt | Vr | Matěj | 9 | netestováno | otec MHEh, pozveme | |
| 101 | poz | non mt | Zá | Ondřej | 7 | MHEh | 7.9.2009 | |
| 95 | poz | non mt | Bá | Andrea | 2 | MHEh | 13.10.2008 | nenalezena |
| 75 | poz | non mt | Nc | Ludmila | 2 | MHS | 14.5.2007 | |
| 81 | poz | non mt | Sk | Hana | 2 | MHS | 5.2.2007 | nenalezena |
| 115 | poz | non mt | Br | Marie | 4 | MHS | 2014 | |
| 127 | poz | non mt | Pl | Jana | 2 | MHS | 2014 | jen SNP |
| 130 | poz | non mt | Sc | Vojtěch J | 9 | MHS | ????? | |

- 31 bez prokázané mutace



In vitro kontrakční test - **IVCT**





In vitro kontrakční test - IVCT

In vitro contracture testing (IVCT)

1. The minimum patient age for the muscle bi test children younger than 10 years of age may also set minimum body weight limits.
2. The biopsy should be performed on the qua vastus lateralis), using local (avoiding local regional or trigger-free general anaesthetic
3. The muscle samples can be dissected *in vivo* the laboratory within 15 min.
4. The excised muscle should be placed immer solution with a composition of:
 - NaCl 118.1 mmol L⁻¹
 - KCl 3.4 mmol L⁻¹
 - MgSO₄ 0.8 mmol L⁻¹
 - KH₂PO₄ 1.2 mmol L⁻¹
 - Glucose 11.1 mmol L⁻¹
 - NaHCO₃ 25.0 mmol L⁻¹
 - CaCl₂ 2.5 mmol L⁻¹
 - pH 7.4

Freshly made or pharmaceutically stable Kre concentration should be as stated with z should be in the range 7.35-7.45 at 37°C.

5. The muscle should be transported to the lab ambient temperature. In the laboratory it sl carboxygenated.
6. The time from biopsy to completion of the
7. The tests should be performed at 37°C in a or continuously with Krebs-Ringer solution z four tests should be performed, each one u: static caffeine tests (see 11 below) and two consist of either one static (see 12 below) a two static tests. Each laboratory should be c Separate tissue baths should be used for dif
8. **Muscle specimen dimensions.** Muscle spi should measure 20-25 mm in length betwe measurement of length, see 8 below. The w mg. The specimens are blotted and weighc

9. **Determination of specimen length and predrug force.** The static tests (see 11 and 12 below) are performed at optimal length (l_0) which is determined 5 min after suspension of the specimen in the tissue bath by slowly stretching the muscle to force of 2 mN (0.2 g). The length between sutures is measured (initial length). Leave the muscle for another 4 min at initial length, then commence electrical stimulation (see 10 below) and stretch the muscle slowly until (usually corresponding to 2-3 g or to 120-150% of initial length) results are obtained.

10. **Electrical stimulation.** To demonstrate viability, t electrically stimulated (field stimulation) with a 1-2 frequency of 0.2 Hz. Following suspension of the m the muscle at optimal length, current or voltage is does not increase any more (initial stimulus intensi stimulation, the current or voltage is increased to 1

11. **The static cumulative caffeine test and measu threshold.** The concentrations of caffeine (as free tissue bath should be increased stepwise as follows 32 mmol L⁻¹. Each successive concentration of caff soon as the maximum contracture plateau induced caffeine has been reached, or after exposure of the concentration for 3 min if no contracture occurs. T Krebs-Ringer solution between successive conce b is added to the tissue bath either as a bolus by inj ml) baths, in the Krebs-Ringer perfusate. A rapid c must be achieved. The result of this test will be re concentration which is the lowest concentration of sustained increase of at least 2 mN (0.2 g) in base reached. In addition, the maximum contracture ac should be reported. Please note that the lowest for the predrug force.

12. **The static halothane test and measurement of** The halothane threshold is obtained using the halot 0.44 and an optional concentration of 0.66 mmol L and 3.0 Vol% respectively from a serviced and call recommended that the halothane concentration in close to the inlet port of the tissue bath and/or the be measured regularly using gas chromatography (b is exposed to each halothane concentration for at contracture is reached. The result of this test will b concentration which is the lowest concentration of l contracture of at least 2 mN (0.2 g) measure as an the lowest force reached. The measurement of halc determination of halothane concentration see 14 b be set to maintain the correct halothane concentrat flow into the tissue bath should be controlled using device, situated close to the inlet port of the tissue equilibration of the halothane concentration in the l to ensure that the muscle sample is exposed to the The equilibration time will depend on bath volume, and the dynamics of the tissue bath.

13. **The dynamic halothane test and measurement of dynamic halothane threshold.** This test requires a motor to enable stretching and relaxation cycles of the muscle specimen at predefined constant rates. Initially, the muscle is stretched a constant rate of 4 mm min⁻¹ to achieve a force of approximately 30 mN (3 g) and held at this new length for 1 min. The stretching process is then reversed for 1.5 mi The movement of the transducer from the end of the 1-min rest period to the low force is measured accurately using a vernier scale. This measurement is then used t achieve all subsequent length/tension curves, i.e. the muscle is stretched and shortened 6 mm in each cycle. The muscle is allowed to rest for 3 min. The process then repeated to obtain 3 control at low force. At the end of the de exposed to 0.11 mmol L⁻¹ haloth repeated. The procedure is repez %). The force is measured at the dynamic halothane threshold is t g); the contracture at 0.44 mmo

14. **Laboratory diagnostic classifi**

- MHS_{hc}: a caffeine threshold
- MHS_h: a halothane threshold
- MHS_c: a caffeine threshold
- MHN: a caffeine threshold

15. **Quality control**

Viability in any specimen used sh the beginning of a test, and/ or f mN (5 g) at the end. The concentrations of halothane least every 6 months. The sampl under the same dynamic conditic halothane concentrations should stopped to avoid sampling from t measured using GLC or HPLC and caffeine using UV spectroscopy. Halothane 0.11 and 0.44 mmol L⁻¹ and caffeine 0.5 and 2 mmol L⁻¹ should be checked. Accepted maximal deviation from the desired concentrations are ±10 %. Lambda halothane (air / Krebs-Ringer) is taken to be 0.72 at 37°C. The vaporizer should be serviced and calibrated in accordance with the manufacturer's recommendations.

16. **Control biopsies.** Prospective MH units should test 30 control muscle samples according to this protocol before commencing their diagnostic programme. All MH units are asked to investigate further control samples when feasible. For control samples, the following groups of patients are considered suitable; healthy volunteers, patients having amputations for localized disease (not systemic of vascular disease), patients with varicose veins, brain-dead patients within the first 24 h, patients with fractures within the first 24 hours. Control biopsies should be conducted within the ethical framework of the local institutional review board or ethics committee.

17. **Optional tests.** Tests with other drugs may be performed on an optional basis. Results of optional tests are not used for diagnosis. However, to allow for comparison of results between centres it is recommended that optional tests are performed in a uniform way, agreed upon by the EMHG Board of Directors. At present, protocols exist for tests with ryanodine, sevoflurane and 4-chloro-m-cresol. These protocols may accessed through the EMHG homepage (www.emhg.org).

18. **Protocol review.** The EMHG protocol for investigation of MH susceptibility by IVCT is reviewed annually.

Clinical interpretation of IVCT results

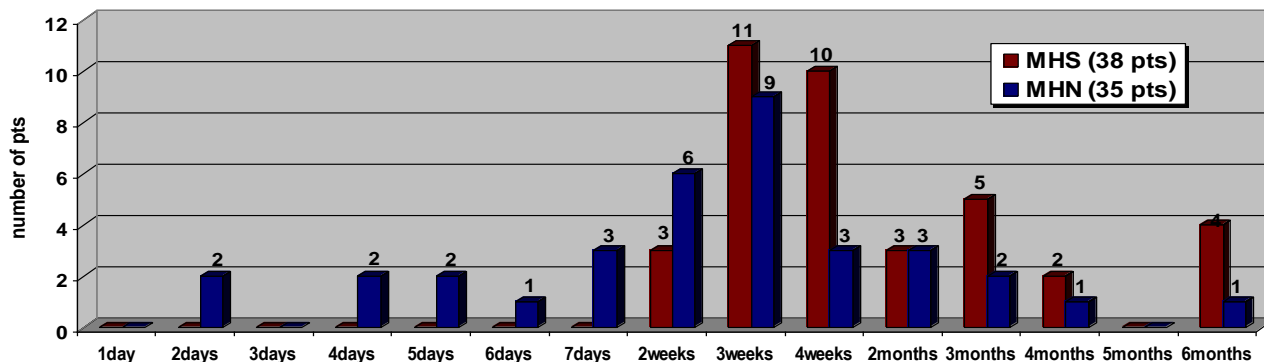
Clinical advice provided by the diagnostic laboratory director remains the responsibility of the individual physician. All available information should be taken into account, including clinical evaluation as well as IVCT results. Muscle histopathology, serum biochemistry and molecular genetic analysis may provide additional information. However, in general all patients with any subtype of MHS IVCT classification should be considered at risk of developing malignant hyperthermia under anaesthesia. Laboratory MHN diagnosis is good evidence that the patient is not at increased risk of developing malignant hyperthermia. An MHN tested individual cannot transmit MH risk to their offspring.



Dotazníková studie ČR 2010

93 dotazníků, vráceno 73 (78%), 53 dospělých, 20 dětí
38 MHS, 35 MHN

Movement limitation

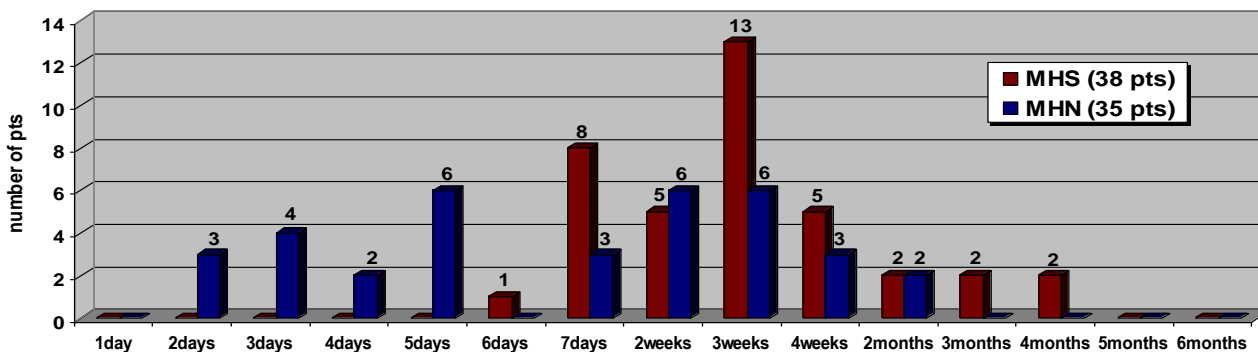


The average time (days):

MHS = 53,76

MHN = 29,60

Sense of pain



The average time (days):

MHS = 27,24

MHN = 13,17

- snížená výkonnost bioptované končetiny (Ø **42,18 dne**)
- bolestivost (Ø **20,49 dne**)



Genetická diagnostika

-detekce mutací **RYR1 gen: 19q12.1 - 13.2**
18 exonů , **35 mutací kauzálních**

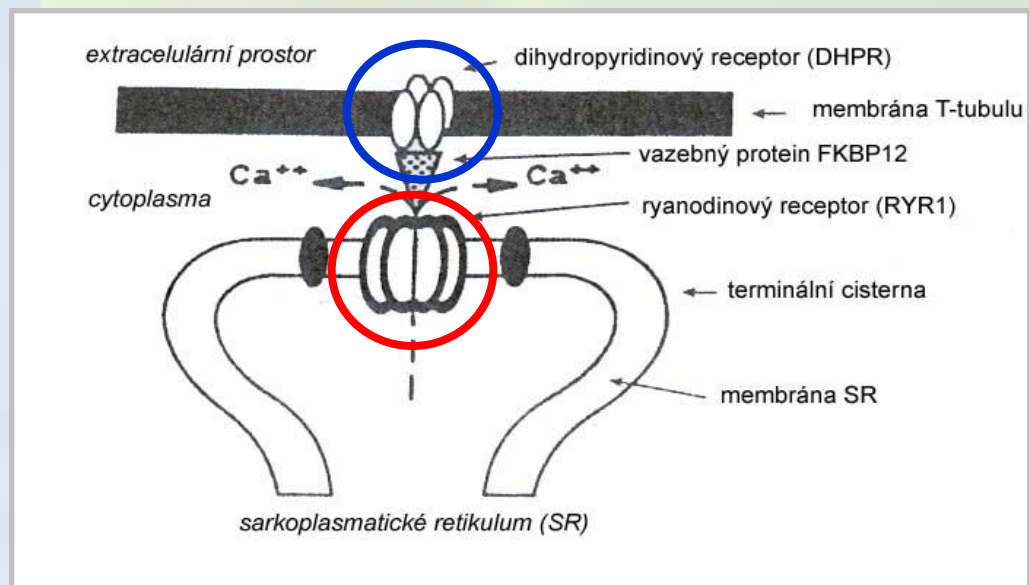
-alternativní lokusy: **1q, 3q, 5q, 17q ... DHPR**

2 exony CACNA1S

2 mutace kauzální

p.Arg1086His c.3257G>A

p.Arg174Trp c. 520C>T





Seznam kauzálních mutací RYR1 2015

| | <u>Exon</u> | <u>Nucleotide</u> | <u>Aminoacid</u> | <u>Causal</u> | | <u>Exon</u> | <u>Nucleotide</u> | <u>Aminoacid</u> | <u>Causal</u> |
|----|-------------|---------------------|-------------------------|---------------|----|-------------|----------------------|-------------------------|---------------|
| 1 | <u>2</u> | <u>c.103T>C</u> | <u>p.35Cys>Arg</u> | Yes | 18 | <u>43</u> | <u>c.7007G>A</u> | <u>p.2336Arg>His</u> | Yes |
| 2 | <u>6</u> | <u>c.487C>T</u> | <u>p.163Arg>Cys</u> | Yes | 19 | <u>44</u> | <u>c.7048G>A</u> | <u>p.2350Ala>Thr</u> | Yes |
| 3 | <u>6</u> | <u>c.488G>T</u> | <u>p.163Arg>Leu</u> | Yes | 20 | <u>44</u> | <u>c.7124G>C</u> | <u>p.2375Gly>Ala</u> | Yes |
| 4 | <u>9</u> | <u>c.742G>A</u> | <u>p.248Gly>Arg</u> | Yes | 21 | <u>45</u> | <u>c.7282G>A</u> | <u>p.2428Ala>Thr</u> | Yes |
| 5 | <u>9</u> | <u>c.742G>C</u> | <u>p.248Gly>Arg</u> | Yes | 22 | <u>45</u> | <u>c.7300G>A</u> | <u>p.2434Gly>Arg</u> | Yes |
| 6 | <u>11</u> | <u>c.1021G>A</u> | <u>p.341Gly>Arg</u> | Yes | 23 | <u>45</u> | <u>c.7304G>A</u> | <u>p.2435Arg>His</u> | Yes |
| 7 | <u>12</u> | <u>c.1209C>G</u> | <u>p.403Ile>Met</u> | Yes | 24 | <u>46</u> | <u>c.7360C>T</u> | <u>p.2454Arg>Cys</u> | Yes |
| 8 | <u>14</u> | <u>c.1565A>C</u> | <u>p.522Tyr>Ser</u> | Yes | 25 | <u>46</u> | <u>c.7361G>A</u> | <u>p.2454Arg>His</u> | Yes |
| 9 | <u>15</u> | <u>c.1589G>A</u> | <u>p.530Arg>His</u> | Yes | 26 | <u>46</u> | <u>c.7372C>T</u> | <u>p.2458Arg>Cys</u> | Yes |
| 10 | <u>15</u> | <u>c.1654C>T</u> | <u>p.552Arg>Trp</u> | Yes | 27 | <u>46</u> | <u>c.7373G>A</u> | <u>p.2458Arg>His</u> | Yes |
| 11 | <u>17</u> | <u>c.1840C>T</u> | <u>p.614Arg>Cys</u> | Yes | 28 | <u>47</u> | <u>c.7522C>T</u> | <u>p.2508Arg>Cys</u> | Yes |
| 12 | <u>17</u> | <u>c.1841G>T</u> | <u>p.614Arg>Leu</u> | Yes | 29 | <u>47</u> | <u>c.7523G>A</u> | <u>p.2508Arg>His</u> | Yes |
| 13 | <u>39</u> | <u>c.6487C>T</u> | <u>p.2163Arg>Cys</u> | Yes | 30 | <u>100</u> | <u>c.14387A>G</u> | <u>p.4796Tyr>Cys</u> | Yes |
| 14 | <u>39</u> | <u>c.6488G>A</u> | <u>p.2163Arg>His</u> | Yes | 31 | <u>100</u> | <u>c.14477C>T</u> | <u>p.4826Thr>Ile</u> | Yes |
| 15 | <u>39</u> | <u>c.6502G>A</u> | <u>p.2168Val>Met</u> | Yes | 32 | <u>100</u> | <u>c.14497C>T</u> | <u>p.4833His>Tyr</u> | Yes |
| 16 | <u>40</u> | <u>c.6617C>G</u> | <u>p.2206Thr>Arg</u> | Yes | 33 | <u>101</u> | <u>c.14512C>G</u> | <u>p.4838Leu>Val</u> | Yes |
| 17 | <u>40</u> | <u>c.6617C>T</u> | <u>p.2206Thr>Met</u> | Yes | 34 | <u>101</u> | <u>c.14582G>A</u> | <u>p.4861Arg>His</u> | Yes |
| | | | | | 35 | <u>102</u> | <u>c.14693T>C</u> | <u>p.4898Ile>Thr</u> | Yes |



Seznam kauzálních mutací RYR1 2015

| | <u>Exon</u> | <u>Nucleotide</u> | <u>Aminoacid</u> | <u>Causal</u> | | <u>Exon</u> | <u>Nucleotide</u> | <u>Aminoacid</u> | <u>Causal</u> |
|----|-------------|---------------------|-------------------------|---------------|----|-------------|----------------------|-------------------------|---------------|
| 1 | <u>2</u> | <u>c.103T>C</u> | <u>p.35Cys>Arg</u> | Yes | 18 | <u>43</u> | <u>c.7007G>A</u> | <u>p.2336Arg>His</u> | Yes |
| 2 | <u>6</u> | <u>c.487C>T</u> | <u>p.163Arg>Cys</u> | Yes | 19 | <u>44</u> | <u>c.7048G>A</u> | <u>p.2350Ala>Thr</u> | Yes |
| 3 | <u>6</u> | <u>c.488G>T</u> | <u>p.163Arg>Leu</u> | Yes | 20 | <u>44</u> | <u>c.7124G>C</u> | <u>p.2375Gly>Ala</u> | Yes |
| 4 | <u>9</u> | <u>c.742G>A</u> | <u>p.248Gly>Arg</u> | Yes | 21 | <u>45</u> | <u>c.7282G>A</u> | <u>p.2428Ala>Thr</u> | Yes |
| 5 | <u>9</u> | <u>c.742G>C</u> | <u>p.248Gly>Arg</u> | Yes | 22 | <u>45</u> | <u>c.7300G>A</u> | <u>p.2434Gly>Arg</u> | Yes |
| 6 | <u>11</u> | <u>c.1021G>A</u> | <u>p.341Gly>Arg</u> | Yes | 23 | <u>45</u> | <u>c.7304G>A</u> | <u>p.2435Arg>His</u> | Yes |
| 7 | <u>12</u> | <u>c.1209C>G</u> | <u>p.403Ile>Met</u> | Yes | 24 | <u>46</u> | <u>c.7360C>T</u> | <u>p.2454Arg>Cys</u> | Yes |
| 8 | <u>14</u> | <u>c.1565A>C</u> | <u>p.522Tyr>Ser</u> | Yes | 25 | <u>46</u> | <u>c.7361G>A</u> | <u>p.2454Arg>His</u> | Yes |
| 9 | <u>15</u> | <u>c.1589G>A</u> | <u>p.530Arg>His</u> | Yes | 26 | <u>46</u> | <u>c.7372C>T</u> | <u>p.2458Arg>Cys</u> | Yes |
| 10 | <u>15</u> | <u>c.1654C>T</u> | <u>p.552Arg>Trp</u> | Yes | 27 | <u>46</u> | <u>c.7373G>A</u> | <u>p.2458Arg>His</u> | Yes |
| 11 | <u>17</u> | <u>c.1840C>T</u> | <u>p.614Arg>Cys</u> | Yes | 28 | <u>47</u> | <u>c.7522C>T</u> | <u>p.2508Arg>Cys</u> | Yes |
| 12 | <u>17</u> | <u>c.1841G>T</u> | <u>p.614Arg>Leu</u> | Yes | 29 | <u>47</u> | <u>c.7523G>A</u> | <u>p.2508Arg>His</u> | Yes |
| 13 | <u>39</u> | <u>c.6487C>T</u> | <u>p.2163Arg>Cys</u> | Yes | 30 | <u>100</u> | <u>c.14387A>G</u> | <u>p.4796Tyr>Cys</u> | Yes |
| 14 | <u>39</u> | <u>c.6488G>A</u> | <u>p.2163Arg>His</u> | Yes | 31 | <u>100</u> | <u>c.14477C>T</u> | <u>p.4826Thr>Ile</u> | Yes |
| 15 | <u>39</u> | <u>c.6502G>A</u> | <u>p.2168Val>Met</u> | Yes | 32 | <u>100</u> | <u>c.14497C>T</u> | <u>p.4833His>Tyr</u> | Yes |
| 16 | <u>40</u> | <u>c.6617C>G</u> | <u>p.2206Thr>Arg</u> | Yes | 33 | <u>101</u> | <u>c.14512C>G</u> | <u>p.4838Leu>Val</u> | Yes |
| 17 | <u>40</u> | <u>c.6617C>T</u> | <u>p.2206Thr>Met</u> | Yes | 34 | <u>101</u> | <u>c.14582G>A</u> | <u>p.4861Arg>His</u> | Yes |
| | | | | | 35 | <u>102</u> | <u>c.14693T>C</u> | <u>p.4898Ile>Thr</u> | Yes |



Analýza RYR1 genu

1.krok MLPA (**M**ultiplex **L**igation-dependent **P**robe **A**mplification).

Princip metody MLPA

Základem metody MLPA je **navázání oligonukleotidových sond** na cílovou sekvenci DNA na základě jejich komplementarity. Každá sonda je složena ze dvou oligonukleotidů, které jsou po hybridizaci na cílové místo spojeny ligací. Po denuraci jsou pouze spojené sondy **amplifikovány PCR reakcí** s pomocí použití jednotného páru primerů. Namnožené sondy jsou rozděleny kapilární elektroforézou na základě jejich různé délky. Tato metoda **umožňuje nakonec jejich analýzu** pomocí specializovaného počítačového programu.

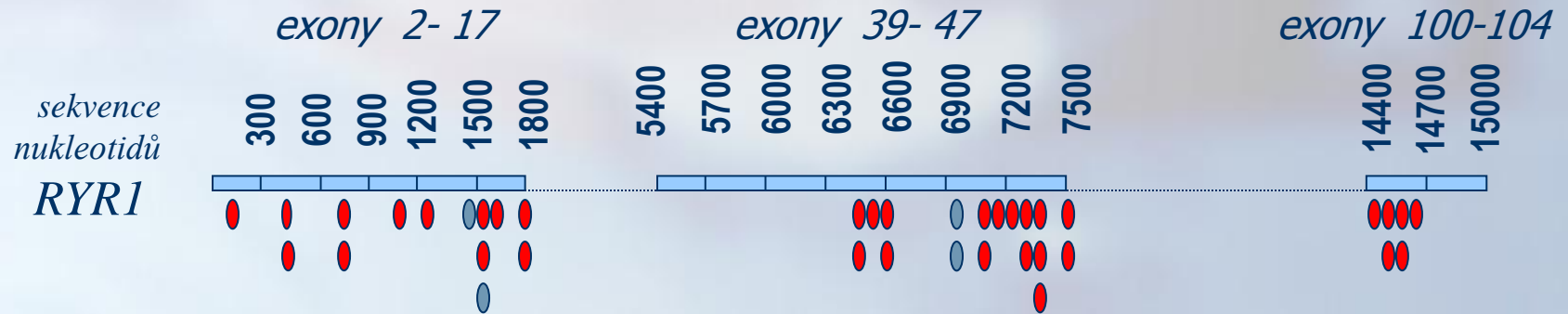
Sonda pro analýzu RYR1

- detekce 33 kauzálních bodových mutací uznaných EMHG
- 14 ev. delecí/duplikací (exony 1,10,20,26,30,33,41,69,80,89,90,94,99,106).
- 2 kauzální mutace (C7360T, C7372T) nejsou v sondě zahrnuty.



Analýza RYR1 genu

2.krok sekvenace hot spot úseků

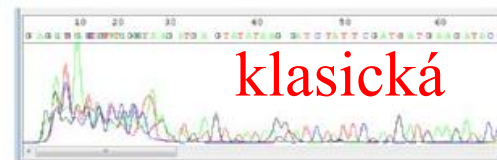
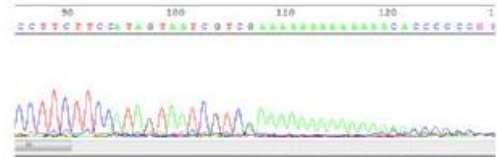
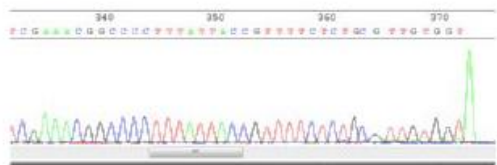
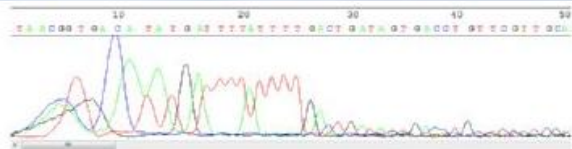
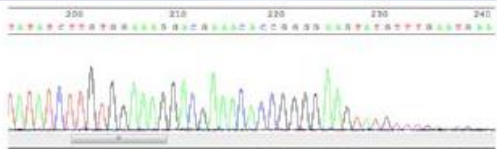


3.krok NGS (New Generation Sequencing)

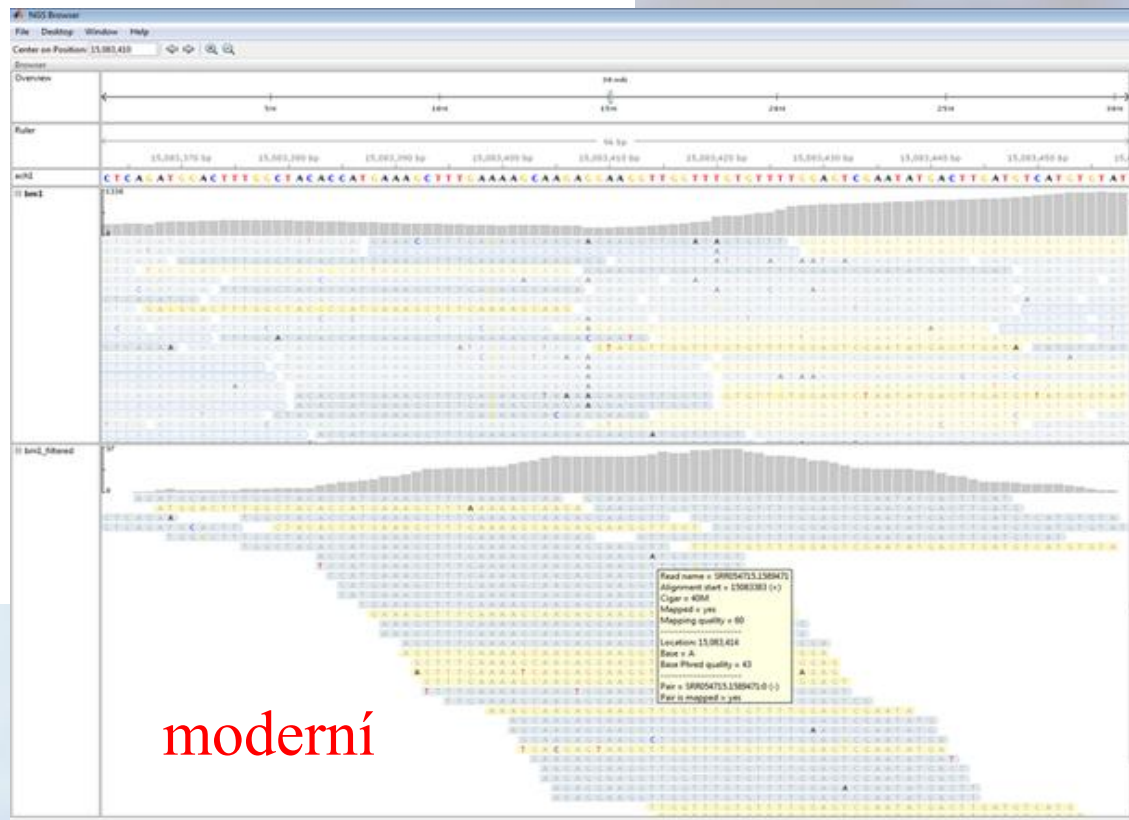
- sekvenace nové generace
- vyšetří se **celý RYR1 gen a CACNA1S**
- drahá metoda - naplnění soupravy na 8 vzorků
- čekací doba i několik měsíců



Sekvenace RYR1 genu



klasická



moderní



Mutace v české populaci

| Mutace v české populaci | Exon No. | Počet rodin | Počet osob | Reference (kauzalita) |
|-------------------------------------|----------|-------------|------------|-----------------------|
| C487T (Arg163Cys) | Ex.6 | 1 | 1 | kauzální |
| G488T (Arg163Leu) | Ex.6 | 1 | 5 | kauzální |
| C1840T (Arg 614 Cys) | Ex.17 | 4 | 30 | kauzální |
| G1841T (Arg614Leu) | Ex. 17 | 1 | 6 | kauzální |
| G6488A (Arg2163His) | Ex. 39 | 1 | 1 | kauzální |
| G6502A (Val2168Met) | Ex. 39 | 3 | 8 | kauzální |
| C6617T (Thr2206Met) | Ex. 40 | 3 | 25 | kauzální |
| G7048A (Ala2350Thr) | Ex. 44 | 2 | 3 | kauzální |
| G7373A (Arg2458His) | Ex. 46 | 5 | 18 | kauzální |
| A1453G (Met485Val) | Ex.13 | 1 | 1 | |
| G1598A (Arg533His) | Ex.15 | 1 | 2 | |
| A7025G (Asn2342Ser) | Ex.43 | 1 | 2 | |
| 7039_7041delGAG (Glu2348del) | Ex.44 | 1 | 3 | |



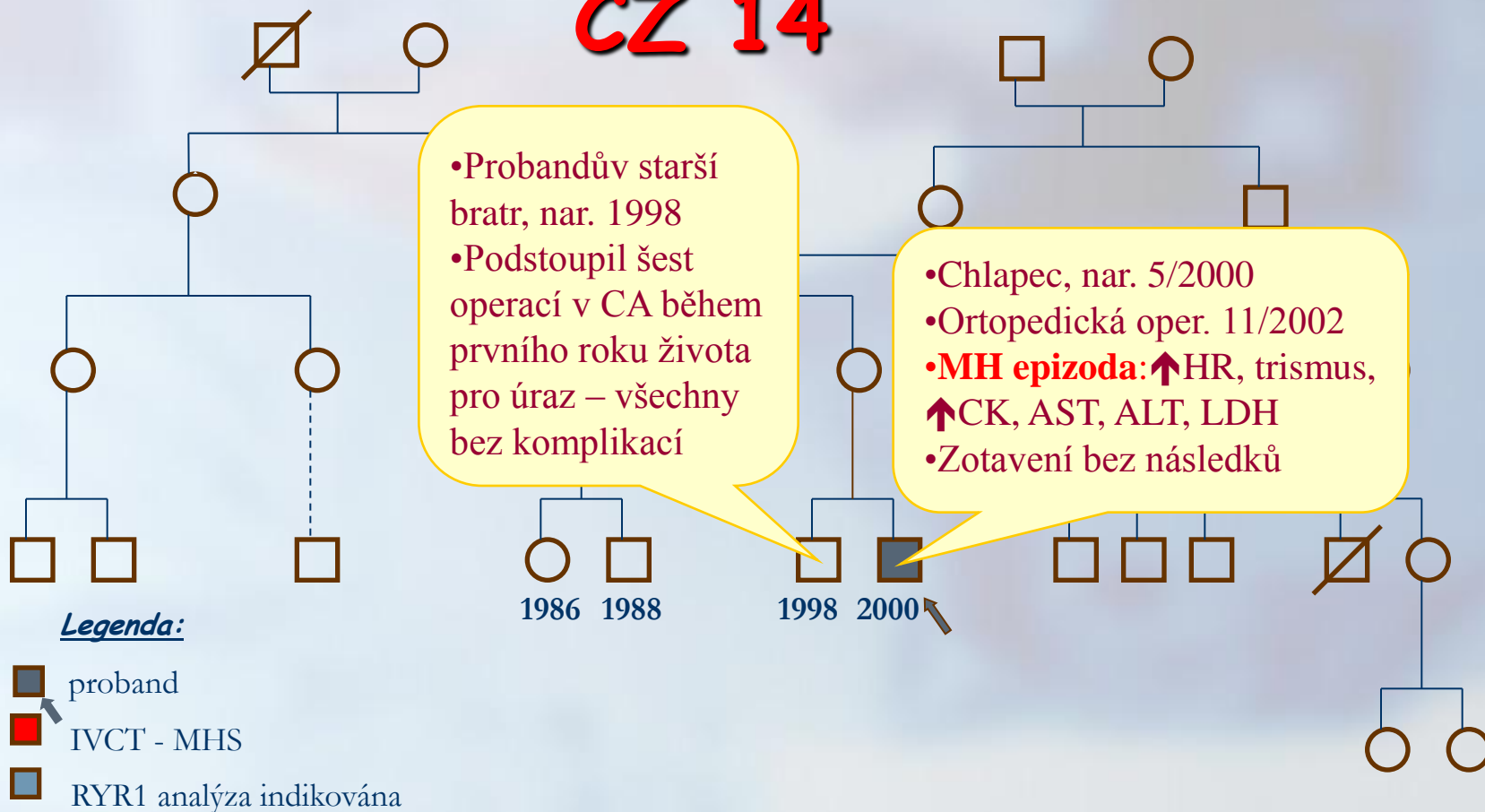
Mutace v české populaci

| Mutace v české populaci | Exon No. | Počet rodin | Počet osob | Reference (kauzalita) |
|-------------------------------------|----------|-------------|------------|-------------------------------------------------|
| C487T (Arg163Cys) | Ex.6 | 1 | 1 | <i>kauzální</i> |
| G488T (Arg163Leu) | Ex.6 | 1 | 5 | <i>kauzální</i> |
| C1840T (Arg 614 Cys) | Ex.17 | 4 | 30 | <i>kauzální</i> |
| G1841T (Arg614Leu) | Ex. 17 | 1 | 6 | <i>kauzální</i> |
| G6488A (Arg2163His) | Ex. 39 | 1 | 1 | <i>kauzální</i> |
| G6502A (Val2168Met) | Ex. 39 | 3 | 8 | <i>kauzální</i> |
| C6617T (Thr2206Met) | Ex. 40 | 3 | 25 | <i>kauzální</i> |
| G7048A (Ala2350Thr) | Ex. 44 | 2 | 3 | <i>kauzální</i> |
| G7373A (Arg2458His) | Ex. 46 | 5 | 18 | <i>kauzální</i> |
| A1453G (Met485Val) | Ex.13 | 1 | 1 | korelace s pozit . IVCT u probanda |
| G1598A (Arg533His) | Ex.15 | 1 | 2 | 2x s pozit . IVCT, 1x pozit.IVCT nonMLPA |
| A7025G (Asn2342Ser) | Ex.43 | 1 | 2 | korelace s pozit . IVCT u probanda |
| 7039_7041delGAG (Glu2348del) | Ex.44 | 1 | 3 | 3x s pozitivním IVCT |



První kauzální mutace v r. 2005

CZ 14





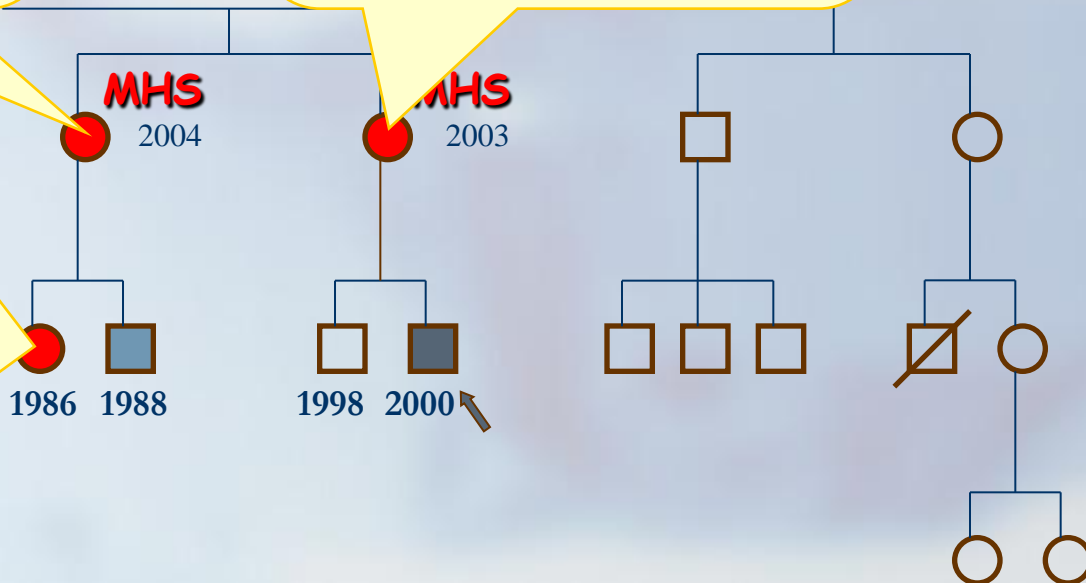
První kauzální mutace v r. 2005

CZ

- Probandova teta (sestra matky), nar. 1966
- Dosud neměla celkovou anestezii
- Výsledek IVCT je **MHS**
- Detekována mutace **G7373A**

- Matka probanda, nar. 1978
- Neprodělala dosud operaci v celkové anestezii
- Podstoupila IVCT kvůli synovi: výsledek je **MHS**
- Detekována mutace **G7373A**

- Probandova sestřenice, nar. 1986
- Oční operace v CA v r. 2000 proběhla bez komplikací
- Rozhodla se pro IVCT hned po testu své matky, je **MHS**
- Zjištěna mutace **G7373A**

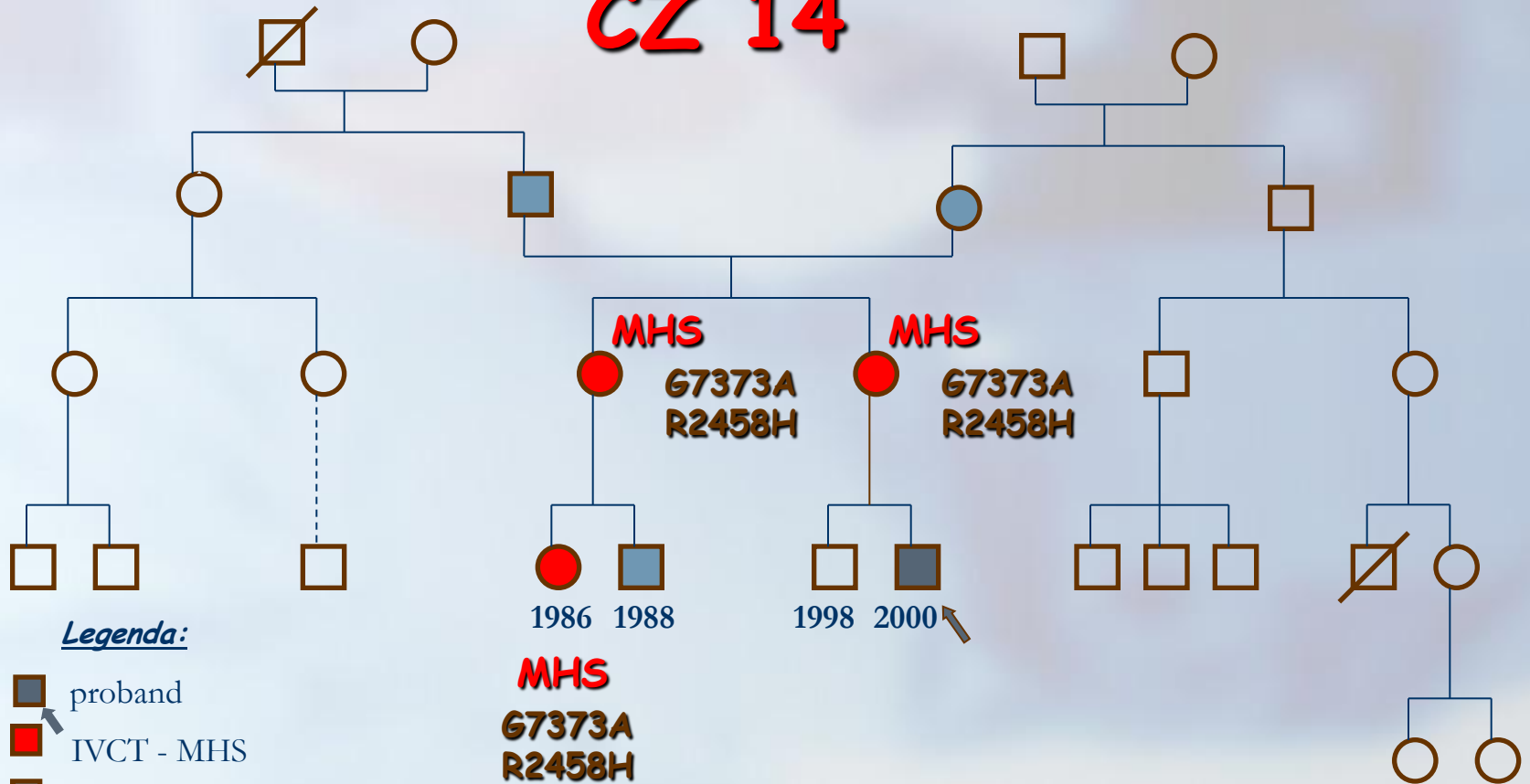


- proband
- IVCT - MHS
- RYR1 analýza bude následovat






První kauzální mutace v r. 2005

CZ 14



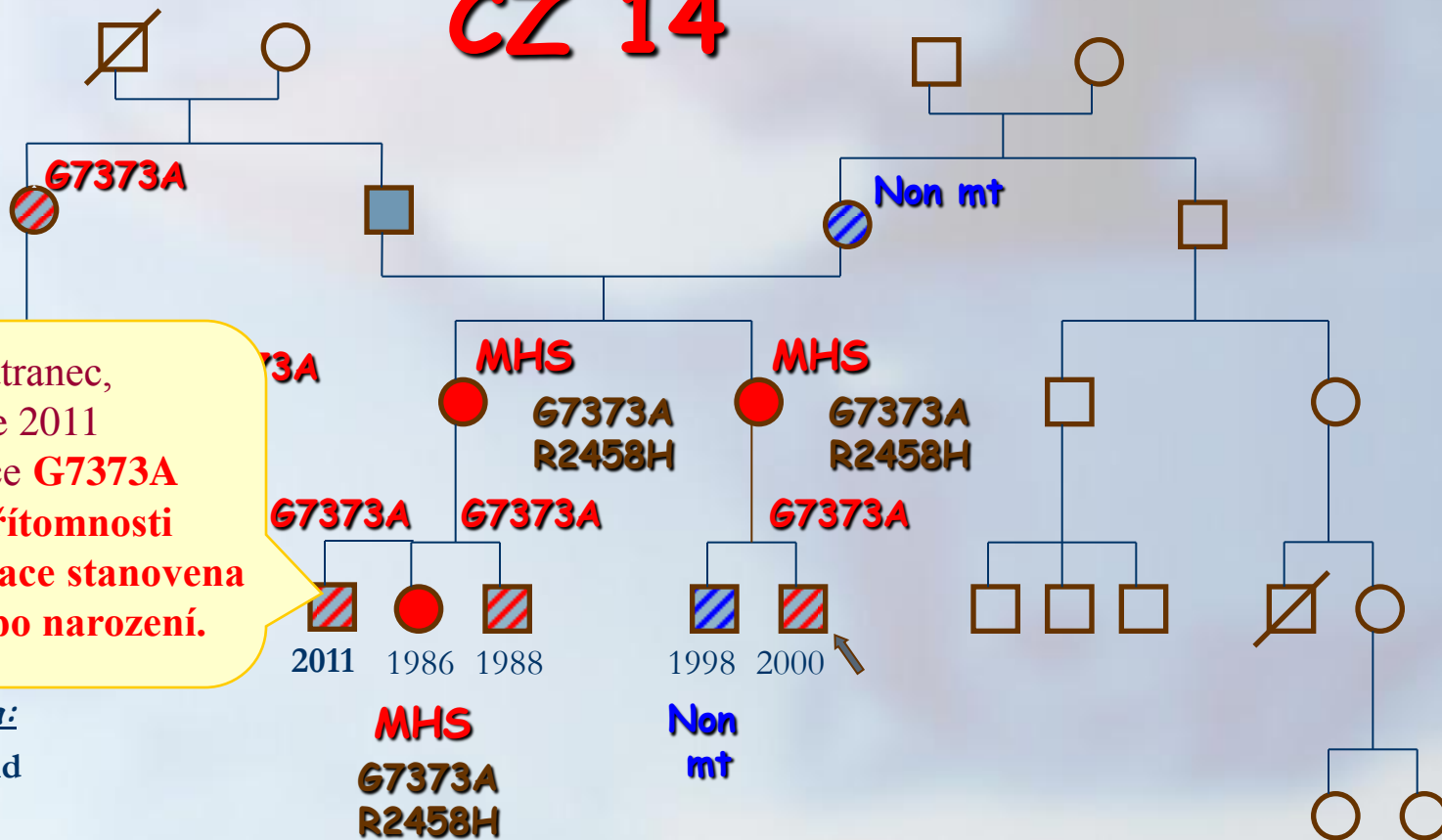
Legenda:

-  proband
-  IVCT - MHS
-  RYR1 analýza bude následovat



První kauzální mutace v r. 2005

CZ 14



- Probandův bratranec, narozen v roce 2011
- Zjištěna mutace **G7373A**
- Na základě přítomnosti kauzální mutace stanovena dg. MHS již po narození.

Legenda:

- proband
- ■ IVCT – MHS/MHN
- ■ G7373A – ano/ne
- RYR1 analýza v plánu



Kritická MH epizoda

- MH krize - vzácná komplikace
- rozšíření TIVA – ještě vzácnější
riziko: nižší schopnost rozpoznání
ekonomický tlak: drahý dantrolen expiruje
- AD dědičnost u lidí
vloha z populace nemizí
recentní studie: incidence MH krize 1:3000

Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. Trends and outcome of malignant hyperthermia on the United States, 2000 to 2005. Anesthesiology 2009; 110: 89–94



MH epizoda - kaziustika

- Chlapec, 11 let, 36kg
- Zdravý, sledován jen pro zákl.dg.
- Laparosc.CHCE v UN Martin v 2/2011
- Po 90 minutách známky MH:
 - hyperkapnie do neměřitelných hodnot
 - hyperpyrexie až 42°C
- Adekvátní zásah vč. aplikace Dantrolenu
- Zajištění vitálních fcí, transfer na KDAIM



MH epizoda - kaziustika

- **I.v.úvod:**
sufentanil 10ug,
propofol 150mg,
tracrium 20mg
- **Vedení:**
AIR/O₂
sevofluran 1,4 -2,7 vol%,
sufentanil bolusy celkem 15ug
tracrium bolusy celkem 5mg
- **Podezření na MH:**
100% O₂, sevofluran ex,
sufentanil 5ug
diazepam 6mg
dantrolen bolusy 5x20mg
kont. 6mg/hod

24-00 K 80-2 ANST 43

Záznam o anestézii

Ústí
Odd. DOA
Deň prijatia 15.2.2011 Č. chor. Deň 16.2.2011

Meno: Vek 10 r. Hmotnosť 36,6 kg Výška 141 cm Č. oper. kn.

Diagnóza Výkon

Urolýza lithiasis LOHE

Anestéziológ Operátor

Dr. V. V. V. Dr. B. B. B.

Záver vyšetrenia: (interné, kardiológ., neurológ., anest. atd.)
K.P. homy. IBPTR
PI 1. st., respiračná arytmia
malabsorpčný n.

Správanie pacienta (spolupráca, strach, atd.)
AA: φ
FA: φ

Závažnosť výkonu
1, 2, 3, 4, 5
ASA - II

| Skup. krvná | Er | Tro | Hb | Hct | L | Teplota | TK | T | D | SpO ₂ | Et |
|-------------|------|-----|-----|-----|-----|---------|-------|-----|-----|------------------|-----|
| 1045/11 | | | | | | | | | | | |
| OR41D+ | 4,49 | 309 | 131 | 0,4 | 6,2 | af. | MO/54 | 106 | u/n | SV | 99% |

Predoperačná príprava
Rauvafol 40mg i.v., Jiquan 5mg i.v.

vočer
PREMEDIKÁCIA
ráno
Dormicum 4,5mg p.o.

Účinek
málo
dobré
veľa

Úvod do anestézie
i.v.

Zistenie ciest dýchacích
OTR c. 6,0 nas 20 cm od PVK

Spôsob anestézie
dobrovoľná Poloha
na obrátke

Pooperačný priebeh: ZITANA HEMODINAMIA MIPAPDI
Klinická ústavná anestéziológia a intenzívnej medicíny
Kolarova 2, 001 06 Bratislava

POVERENIE NA VNÚTROŽILOVÚ APLIKÁCIU

Poverujem týmto registrovanú sestru SLEBAKOVÁ, internou zdravotnícku sestru a personálom výstupu do zbernej nemocnice ústavných v zdravotnej nemocnici, aby vykonali postup podľa podpisom potvrdenia, že som vykonala postup podľa o. n. postupu pri vysokých koncentráciách.

Meno, priezvisko, podpis poverenej sestry / oddelenie, miestnosť / oddelenie, dátum:

Podpisujem svojim podpisom, že som bola overená lekárom. Zrozumiteľne poučena o možnostiach a rizikách komplikácií pri intravenózne aplikácii a že som mala možnosť bez nátlaku a dostatočnej čas na spoločné rozhodnutie a s poverením súhlasim.

Meno, priezvisko, podpis poverenej sestry / oddelenie, miestnosť / oddelenie, dátum:

1200 príklad na KDAIM, Pac. s OTR c. 6,0, SV dostatočná
FiO₂ 1,0, SpO₂ 99%, hemodynamické parametre: HR 120/min
TK 111/46 Torr; EtCO₂ 44 mmHg, TT 37,8 °C
Pre podpora na malígnej hypertermii
podať 5mg Dantrolen hemodynamicky
stabilizovať 6ml/hod.
Odf. - dia. lekára KDAIM



MH epizoda - kaziustika

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Anesteziologicko-resuscitační klinika, Pekařská 53, 656 91 Brno, Česká republika

NÁRODNÍ CENTRUM PRO DIAGNOSTIKU MALIGNÍ HYPERTERMIE

HLÁŠENÍ MH SUSPEKTNÍ EPIZODY:

Pacient
Příjmení Jméno

Datum narození: 8. 4. 2000 RČ
Adresa: Ulice DOHAŇANY č.p.: 83 PSC: 020 07
Město: DOHAŇANY
SLOVENSKÁ REPUBLIKA

Epizodu hlási: anesteziolog domácí či obvodní lékař jiný lékař
Kde byla provedena anestezie (Úplná adresa, tel. č.) 00421/434223192
Adresa pracoviště: klinika dětské anesteziologie a intervenční medicíny
JLF UK a UNM, Kellova 2, 036 01 MARTIN, SR
Jméno příslušného anesteziologa: MUDr. Marek NOVÁKOVIC, Ael.č. 00421/434223192

Datum MH epizody: 16. 2. 2011

ANESTEZIE:

Volatilní anestetika:

| | | |
|------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| Halotan | Ano <input type="checkbox"/> | Ne <input checked="" type="checkbox"/> |
| Isofluran | Ano <input type="checkbox"/> | Ne <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sevofluran | Ano <input checked="" type="checkbox"/> | Ne <input type="checkbox"/> |
| Jiné | Ano <input type="checkbox"/> | Ne <input checked="" type="checkbox"/> |
| Jaké: | | |

Sukcinylocholin

| | |
|------------------------------|----------------------------------------|
| Ano <input type="checkbox"/> | Ne <input checked="" type="checkbox"/> |
|------------------------------|----------------------------------------|

Maximální tělesná teplota 42,2 °C

Krevní plyny

| | | |
|-----------|------------|-------------|
| venózní | arteriální | neprovedeno |
| pH..... | pH..... | |
| pO2..... | pO2..... | |
| pCO2..... | pCO2..... | |
| BE..... | BE..... | |

Pulzní oxymetrie: min. SaO2..... 93% neznámo

Kapnografie: max.ET CO2..... 42,7 kPa ož nemeritelné neznámo

CK: 16. 2. 11 během MH epizody..... 4,2 U/L o 11⁰⁰ neprovedeno (26,74 o 16⁰⁰)
17. 2. 11 Po 12 hod. 6,21 U/L o 7⁰⁰ neprovedeno
17. 2. 11 Po 24 hod. 5,2 U/L o 13⁰⁰ neprovedeno

-2-

Kalium: maximální hodnota 6,0 mmol/l

Myoglobinurie Ano Ne *nevyšetřeno pro TP*

Masseterspasmus Ano Ne

Generalizovaná rigidita Ano Ne

Max. srdeční frekvence 170 /min

Min. srdeční frekvence 56 /min

Ventrikulární arytmie Ano Ne

Terapie dantrolenem: Ano Ne
Dávka 0,64 mg/kg/24hod.

Trvání anestezie do stanovení dg. MH 100 min. neznámo
do prvních příznaků 16 min. neznámo

První příznak vedoucí k podezření na MH hypertenze
..... hypertenze

Indikace operace: Cholecystektomie per LPS propter cholelitiázu

Počet a druh anestezí v anamnéze: CA Regionální

MH anamnéza: 1 MH případ úmrtí v rodině 1 MH příhoda (přežitá) v rodině *neznámo*
1 MH pozitivně testovaný člen rodiny negativní

Společně s tímto dotazníkem zasílejte, prosím, kopii anesteziologického protokolu a kopii propouštěcí zprávy. Výsledek vyšetření bude sdělen domácímu a hlásícímu lékaři.

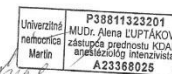
Obvodní či domácí lékař Jméno: MUDr. Igor BAŠOVIČ
Adresa: Pod Lachovian 1722/35, 020 01 Púchov
Slovenská republika
Tel.č.: 00421/422623257

Pokud není identické s příslušným anesteziologem, či domácím lékařem, hlášení provádí:
MUDr. Alena LUPÁKOVÁ, PhD.
Jméno: KRAJNÝ JLF UK a UNM, Kellova 2, 036 01 MARTIN, SR
Adresa:
Tel.č.: 00421/434223192

Poznámka:

Datum: 16. 2. 2011

Podpis: *[Signature]*





MH epizoda - kaziustika

| datum | doba(místo)odběru | CPK | AST | ALT | LDH | TT | pH | BE | pCO2 | pO2 | K | myogl/S |
|-----------|---------------------------------------------|-------|-------|-------|------|-------------|------|-------|------|-------|-----|---------|
| 16.2.2011 | Operační sál UN Martin, během MH epizody | 26,75 | 2,25 | 1,09 | | 42 | 7,47 | -4,1 | | | | |
| 17.2.2011 | 20 hod po reakci | 64,8 | 2,88 | 1,54 | | 37,9 | 7,38 | -4,9 | 3,33 | 28,02 | 3,6 | |
| 17.2.2011 | 26 hod po reakci | 69,6 | 10,37 | 2,25 | | 36,8 | 7,39 | -5,3 | 4,25 | 12,39 | 3,5 | |
| 18.2.2011 | 44 hod po reakci | 67,8 | 14,66 | 2,88 | | | 7,42 | -10,5 | 3,82 | 13,65 | 3,7 | |
| 18.2.2011 | 60 hod po reakci | 50,5 | 12,31 | 10,86 | | | 7,31 | -7,6 | 4,55 | 12,57 | 4 | |
| 19.2.2011 | 3 dny po reakci | 28,87 | 5,46 | 8,88 | | normotermie | 7,46 | -4,3 | 4,08 | 10,83 | 3,7 | |
| 20.2.2011 | 4 dny po reakci | 19,44 | 2,93 | 6,46 | | | 7,39 | -2,2 | 5,49 | 9,04 | 3,6 | |
| 21.2.2011 | 5 dní po reakci -dimise | 7,8 | 1,05 | 3,31 | | | 7,42 | -0,6 | 4,38 | 8,77 | 3,7 | |
| 29.3.2012 | KDAR FN Brno před plán.excizí pro IVCT | 8,8 | 0,55 | 0,3 | 3,83 | | | | | | | |
| 29.3.2012 | 8 hod po excizi svalu | 6,88 | 0,43 | 0,23 | 2,85 | | | | | | | 126,7 |

Výsledek IVCT (29.3.2012): **MHS**

Kauzální mutace: **C1840T, Arg614Cys**



Česká verze MH karty



MALIGNÍ HYPERTERMIE

CZ-HOTLINE 24H: +420 543 182 580

SPOUŠTĚCÍ AGENS:

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



Česká verze MH karty

**TATO OSOBA BYLA MHS TESTOVÁNA V MH CENTRU BRNO,
ČESKÁ REPUBLIKA.**

ANESTEZIE PRO MH SUSPEKTNÍ PACIENTY:

UŽIJ JEN BEZPEČNÉ LÉKY

**BARBITURÁTY, PROPOFOL, ETOMIDAT, KETAMIN, BENZODIAZEPINY,
OPIOIDY, OXID DUSNÝ, NEDEPOLARIZUJÍCÍ SVALOVÁ RELAXANCIA
A VŠECHNA LOKÁLNÍ ANESTETIKA**

MONITORUJ:

KAPNOGRAFIE, PULSNÍ OXIMETRIE, EKG, TELESNÁ TEPLOTA, ARTERIÁLNÍ VSTUP

JE NUTNÉ MÍT K DISPOZICI

MOŽNOST INTENSIVNÍ PÉČE

DANTROLEN

(36 Ampulí = 720 mg)

Informace, kontakt:

**Národní centrum pro diagnostiku MH, FN u sv. Anny v Brně, ARK,
Pekařská 53, 602 01 Brno, Tel.: +420 543 182 553, www.mhinfo.cz**



MH krize

- Včasné rozpoznání + okamžitá terapie jsou zásadní pro přežití pacienta

British Journal of Anaesthesia 105 (4): 417–20 (2010)
doi:10.1093/bja/aeq243

BJA



Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group

K. P. E. Glahn^{1*}, F. R. Ellis², P. J. Halsall³, C. R. Müller⁴, M. M. J. Snoeck⁵, A. Urwyler⁶ and F. Wappler⁷

¹ Danish Malignant Hyperthermia Centre, Department of Anaesthesia, University Hospital Herlev, Copenhagen, Denmark

² University of Leeds, Leeds, UK

³ MH Investigation Unit, St James University Hospital, Leeds, UK

⁴ Department of Human Genetics, University of Würzburg, Germany

⁵ MH Investigation Unit, Nijmegen, The Netherlands

⁶ Department of Anaesthesia and Research, University of Basel, Switzerland

⁷ Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Hospital Cologne-Merheim, University Witten-Herdecke, Cologne, Germany

* Corresponding author. E-mail: kpeg@dadlnet.dk



MH krize - doporučení

**E
M
H
G**





MH krize – doporučení

Box 1 EMHG Guidelines: Recognizing an MH crisis

Early recognition of an impending MH crisis and its immediate treatment is essential for the patient's survival. As the clinical signs associated with MH are not unique, anaesthetists must be able to recognize a pattern of signs in order to make a rapid diagnosis.

Any patient may develop MH during or shortly after an anaesthetic where trigger agents are used—this can occur even in patients who have had uneventful general anaesthesia previously.

Trigger agents are

- all volatile (inhalation) anaesthetic agents;
- succinylcholine.

Clinical signs

Early signs

Metabolic

- Inappropriately elevated CO₂ production (raised end-tidal CO₂ on capnography, tachypnoea if breathing spontaneously).
- Increased O₂ consumption.
- Mixed metabolic and respiratory acidosis.
- Profuse sweating.
- Mottling of skin.

Cardiovascular

- Inappropriate tachycardia.
- Cardiac arrhythmias (especially ectopic ventricular beats and ventricular bigemini).
- Unstable arterial pressure.

Muscle

- Masseter spasm if succinylcholine has been used.
- Generalized muscle rigidity.

Later signs

- Hyperkalaemia.
- Rapid increase in core body temperature.
- Grossly elevated blood creatine phosphokinase levels.
- Grossly elevated blood myoglobin levels.
- Dark-coloured urine due to myoglobinuria.
- Severe cardiac arrhythmias and cardiac arrest.
- Disseminated intravascular coagulation.

Differential diagnosis

- Insufficient anaesthesia, analgesia, or both.
- Infection or septicæmia.
- Insufficient ventilation or fresh gas flow.
- Anaesthetic machine malfunction.
- Anaphylactic reaction.
- Pheochromocytoma.
- Thyroid crisis.
- Cerebral ischaemia.
- Neuromuscular disorders.
- Elevated end-tidal CO₂ due to laparoscopic surgery.
- Ecstasy or other dangerous recreational drugs.
- Malignant neuroleptic syndrome.

Box 2 EMHG Guidelines: Managing an MH Crisis

Start treatment as soon as an MH crisis is suspected.

The clinical presentation of MH varies and treatment should be modified accordingly.

Treatment

Immediately

- Stop all trigger agents.
- Hyperventilate (use a minute volume 2–3 times normal) with 100% O₂ at high flow.
- Declare an emergency and call for help.
- Change to non-trigger anaesthesia (TIVA).
- Inform the surgeon and ask for termination/postponement of surgery.
- Disconnect the vaporizer—do not waste time changing the circuit/anaesthetic machine.

Dantrolene

- Give dantrolene 2 mg kg⁻¹ i.v. (ampoules of 20 mg are mixed with 60 ml sterile water).
- Obtain dantrolene from other sources, for example, pharmacy/nearby hospitals—at least 36–50 ampoules may be needed for an adult patient.
- Dantrolene infusions should be repeated until the cardiac and respiratory systems stabilize.
- The maximum dose (10 mg kg⁻¹) may need to be exceeded.

Monitoring

- Continue routine anaesthetic monitoring (SaO₂, ECG, NIAP, \dot{V}_{CO_2}).
- Measure core temperature.
- Establish good i.v. lines with wide-bore cannulas.
- Consider inserting an arterial and central venous line, and a urinary catheter.
- Obtain samples for measurement of K⁺, CK, arterial blood gases, myoglobin, and glucose.
- Check renal and hepatic function and coagulation.
- Check for signs of compartment syndrome.
- Monitor the patient for a minimum of 24 h (ICU, HDU, or in a recovery unit).

Symptomatic treatment

Treat hyperthermia

- 2000–3000 ml of chilled (4°C) 0.9% saline at i.v.
- Surface cooling: wet, cold sheets, fans, and ice packs placed in the axillae and groin.
- Other cooling devices if available.
- Stop cooling once temperature < 38.5°C

Treat hyperkalaemia

- Dextrose: 50%, 50 ml with 50 IU insulin (adult dose).
- CaCl₂: 0.1 mmol kg⁻¹ i.v. (e.g. 7 mmol=10 ml for a 70 kg adult).
- Dialysis may be required.

Treat acidosis

- Hyperventilate to normocapnoea.
- Give sodium bicarbonate i.v. if pH < 7.2.

Treat arrhythmias

- Amiodarone: 300 mg for an adult (3 mg kg⁻¹ i.v.).
- β -blockers (e.g. propranolol/metoprolol/esmolol)—if tachycardia persists.

Maintain urinary output > 2 ml kg⁻¹ h⁻¹

- Furosemide 0.5–1 mg kg⁻¹.
- Mannitol 1 g kg⁻¹.
- Fluids: crystalloids (e.g. lactated Ringer's solution or 0.9% saline) i.v.

Consult your local Malignant Hyperthermia Investigation Unit about the case

Patients suspected of being MH-susceptible should undergo diagnostic testing using *in vitro* contracture testing (IVCT) at a designated MH-laboratory (www.emhg.org).



Rozpoznání MH krize

Časné známky

■ Metabolické

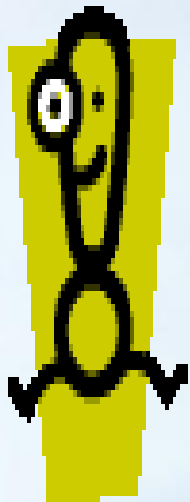
- neadekvátní vzestup produkce CO_2 produkce
- zvýšení spotřeba O_2
- kombinovaná metabolická a respirační acidóza
- profusní pocení
- mramorovaná kůže

■ Kardiovaskulární

- neadekvátní tachykardie
- srdeční arytmie (ektopické KES, event. bigeminie).
- nestabilní arteriální systémový tlak

■ Svalové

- spasmus masseterů po aplikaci SCCH
- generalizovaná svalová rigidita





Rozpoznání MH krize

Pozdní známky

- Hyperkalémie
- Prudký vzestup tělesné teploty
- Výrazná elevace CPK v krvi
- Výrazná elevace myoglobinu v krvi
- Tmavě zbarvená moč (myoglobinurie)
- Závažná srdeční arytmie až zástava
- DIC





Terapie MH krize

Neodkladná

- Okamžitě vypnout přívod spouštěčů
- Hyperventilovat (MV= 2-3x norma) se 100% O₂ a vysokým průtokem
- Vyhlásit urgentní stav a zavolat pomoc
- Přejít na non-trigger anestezii (TIVA)
- Informovat chirurga a ukončit / odložit výkon
- Odpojit odpařovač – neztrácet čas výměnou okruhu či anesteziologického přístroje



Terapie MH krize

Dantrolen

- Podat Dantrolen 2 mg/kg i.v.
(v ampuli je 20 mg, ředíme 60 ml sterilní vody)
- Získat Dantrolen z dalších zdrojů
(lékárny, sousední nemocnice - nejméně 36 až 50 ampulí může potřebovat dospělý pacient)
- Infuse Dantrolenu opakovat do stabilizace kardiovaskulárního a respiračního systému
- Maximální udávaná dávka (10 mg/kg/den) může být v případě potřeby překročena



Terapie MH krize

Monitorace

- Pokračuje rutinní anesteziologická monitorace (SpO₂, EKG, NIAP, EtCO₂)
- Měřit teplotu tělesného jádra
- Zajistit kvalitní i.v. vstup (několik širokých kanyl)
- Zvážit zavedení arteriální linky, CVK, močového katetru
- Odebrat krevní vzorky pro stanovení hodnoty kalia, CK, arteriálních krevních plynů, myoglobinu a glukózy
- Kontrolovat renální, jaterní funkce a koagulace.
- Hlídat známky „kompartment syndromu“
- Monitorovat pacienta minimálně 24 hodin (ARO, JIP, zotavovací pokoj ...)



Terapie MH krize

- **Léčba hypertermie**
 - 2000–3000 ml chlazeného FR (4°C) i.v.
 - povrchové chlazení: mokré, studené zábaly, větrák, ledy do axil a třísel
 - chlazení zastavit při poklesu teploty na 38.5°C
- **Léčba hyperkalémie**
 - Glukosa 40%, 50 ml + 50 IU insulínu (dávka pro dospělé).
 - CaCl₂: 0.1 mmol/ kg i.v. (tj. 7 mmol=10 ml pro dospělého 70kg).
 - dialýza v případě potřeby
- **Léčba acidózy**
 - Hyperventilovat do dosažení normokapnie
 - Aplikovat bikarbonát i.v. při poklesu pH pod 7,2
- **Léčba arytmií**
 - Amiodaron: 300 mg pro dospělého (3 mg/ kg i.v.).
 - beta-blokátory (propranolol/metoprolol/esmolol) při perzistující tachykardii
- **Udržovat diuresu nad 2mg/kg/hod**
 - Furosemid 0.5–1 mg/ kg
 - Mannitol 1 g/ kg
 - nálož tekutin – krystaloidy i.v.



DĚKUJI ZA POZORNOST ...