



***20 let diagnostiky maligní hypertermie v České republice
aneb***

Od MH Labor Basel k Akademickému centru maligní hypertermie v Brně

MUDr. Ivana Schröderová,

MUDr. Martina Klincová, MUDr. Dagmar Štěpánková, Ph.D., Mgr. Jana Zídková, Ph.D.

Proč?

- *Jedna z nejobávanějších anesteziologických komplikací s vysokou mortalitou*
- *Incidence 1 : 100-200 tis. podaných CA*
- *U geneticky disponovaného jedince ve spojení s vyvolávajícím faktorem farmakologickým, nefarmakologickým*
- *Diagnostika v ČR nedostupná*



1999/2000 MH Labor Basel

Projekt zavedení presymptomatické diagnostiky MH do ČR



Prof. Dr. Med. Albert Urwyler

Prof. Dr. Med. Karel Skarvan

XXVIII. kongres ČSARIM 15. - 17. 9. 2022, Brno

- **2002 FN u sv. Anny v Brně, dotace MZ – vznik laboratoře pro IVKT, zkušební provoz**
- **2003 zahájena diagnostika MH pacientů prostřednictvím IVKT**



IVKT

senzitivita: 99%, specifita 93,6%

standardní postup - testování svalových preparátů v termoregulovaných lázních

vitalita svalu ověřována elektrickou stimulací

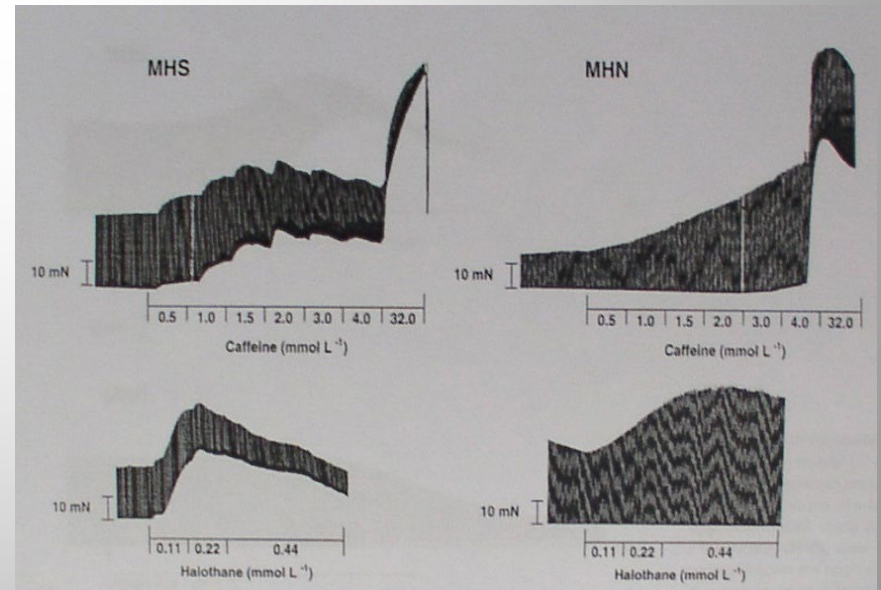
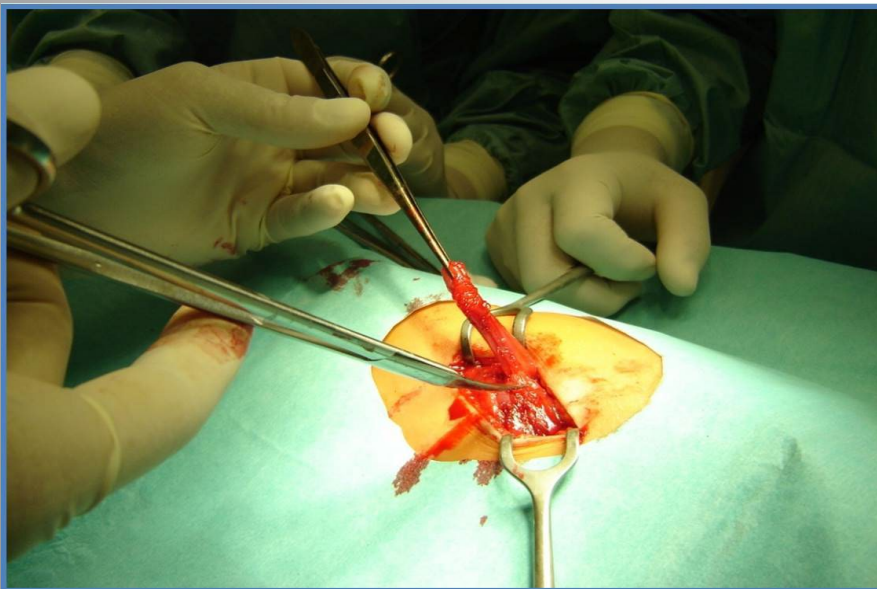
hodnotí se kontraktury vyvolané stoupajícími koncentracemi testovacích substancí

halotan 0,11; 0,22; 0,44; 0,66 mmol/l

kofoein 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 32 mmol/l

mezinárodní protokol EMHG

Diagnózy MHS, MHEh, MHEc, MHN



Centrum pro diagnostiku MH



ARK

**Klinická data
Konziliární činnost**



KDAR

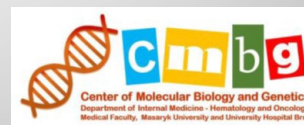
IVCT



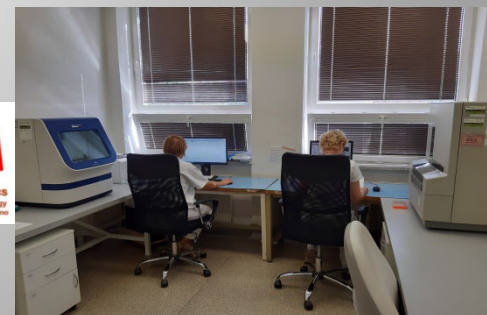
Genetická diagnostika



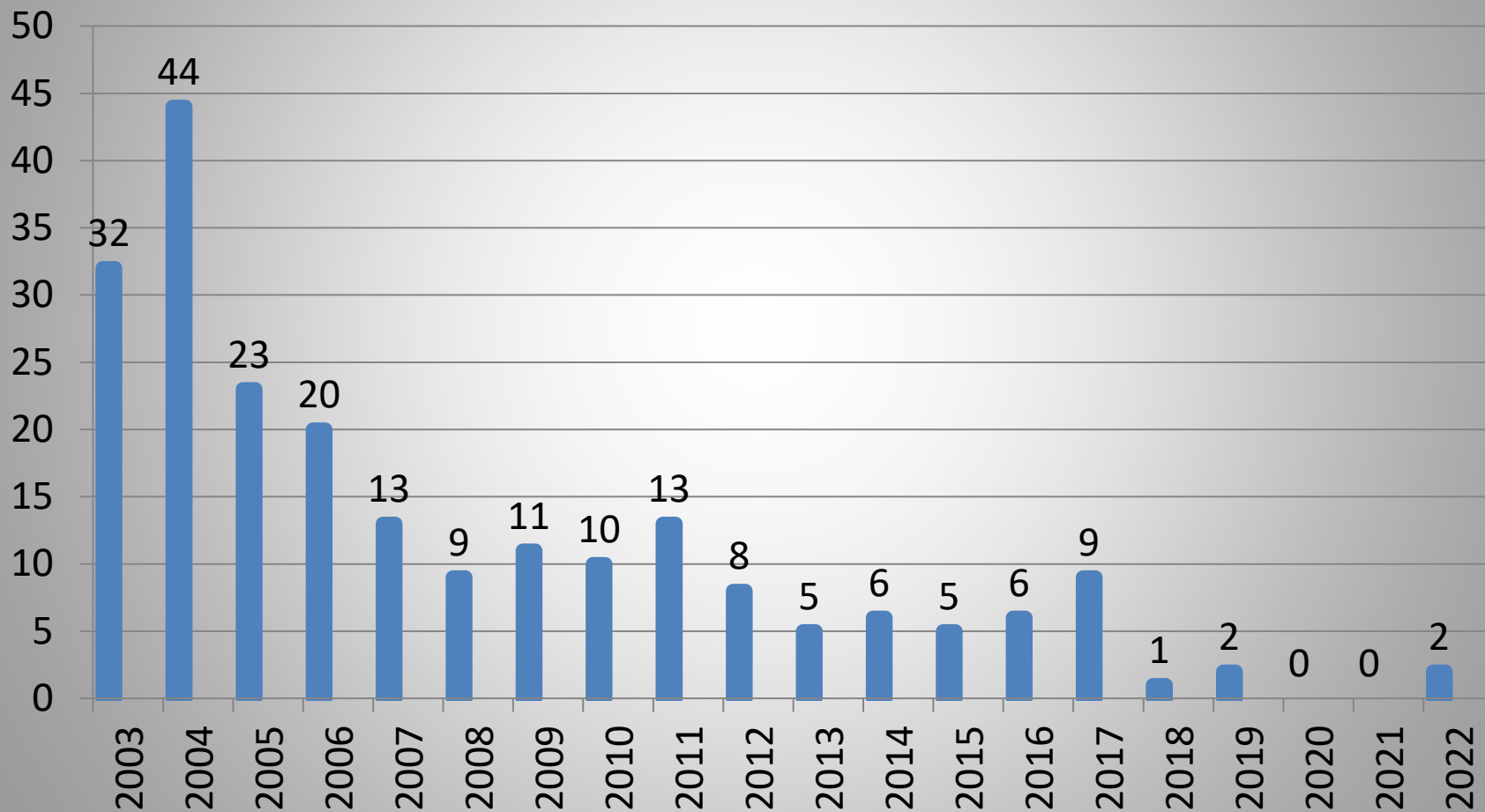
Laboratoř IVCT



Centrum molekulární biologie a genetiky



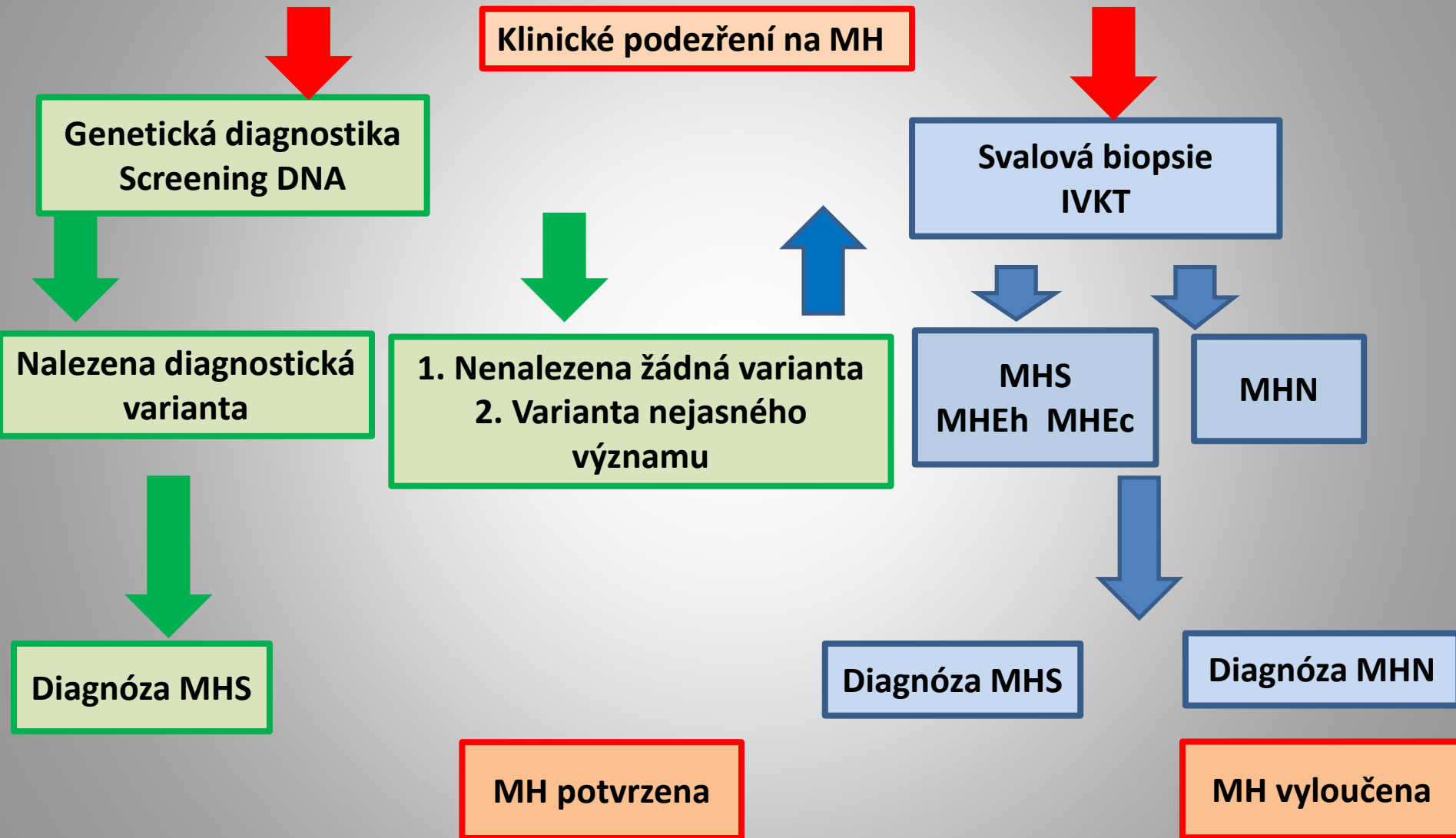
IVCT



Rozvoj a lepší dostupnost genetických metod

- *RYR1- sekvenace vybraných exonů, cílená detekce diagnostických mutací (EMHG)*
- *NGS – sekvenování kódujících oblastí celého RYR1 genu (tzv. sekvenování nové generace)*
- *RYR1, CACNA1S, STAC3 – dle ACMG kritérií interpretace sekvenčních variant třídění do pěti kategorií (diagnostické varianty uznané EMHG, potenciálně patogenní+klinika) = **diagnóza MHS**)*

Diagnostický algoritmus



Diagnostické varianty

#	Exon	Nucleotide	Aminoacid
1	2	c.103T>C	p.35Cys>Arg
2	6	c.487C>T	p.163Arg>Cys
3	6	c.488G>T	p.163Arg>Leu
4	9	c.742G>A	p.248Gly>Arg
5	9	c.742G>C	p.248Gly>Arg
6	11	c.1021G>A	p.341Gly>Arg
7	12	c.1201C>T	p.401Arg>Cys
8	12	c.1209C>G	p.403Ile>Met
9	14	c.1565A>C	p.522Tyr>Ser
10	15	c.1589G>A	p.530Arg>His
11	15	c.1654C>T	p.552Arg>Trp
12	17	c.1840C>T	p.614Arg>Cys
13	17	c.1841G>T	p.614Arg>Leu
14	39	c.6487C>T	p.2163Arg>Cys
15	39	c.6488G>A	p.2163Arg>His
16	39	c.6502G>A	p.2168Val>Met
17	40	c.6617C>G	p.2206Thr>Arg

4 rodiny
30 osob

2 rodiny
3 osoby

6 rodin
19 osob

5 rodin
30 osob

4 rodiny
11 osob

18	40	c.6617C>T	p.2206Thr>Met
19	43	c.7007G>A	p.2336Arg>His
20	44	c.7042GAG>del	p.2348Gln>del
21	44	c.7048G>A	p.2350Ala>Thr
22	44	c.7063C>T	p.2355Arg>Trp
23	44	c.7124G>C	p.2375Gly>Ala
24	45	c.7282G>A	p.2428Ala>Thr
25	45	c.7300G>A	p.2434Gly>Arg
26	45	c.7304G>A	p.2435Arg>His
27	46	c.7354C>T	p.2452Arg>Trp
28	46	c.7360C>T	p.2454Arg>Cys
29	46	c.7361G>A	p.2454Arg>His
30	46	c.7372C>T	p.2458Arg>Cys
31	46	c.7373G>A	p.2458Arg>His
32	47	c.7522C>T	p.2508Arg>Cys
33	47	c.7523G>A	p.2508Arg>His
34	63	c.9310G>A	p.3104Glu>Lys
35	87	c.11969G>T	p.3990Gly>Val
36	100	c.14387A>G	p.4796Tyr>Cys
37	100	c.14477C>T	p.4826Thr>Ile
38	100	c.14497C>T	p.4833His>Tyr
39	101	c.14512C>G	p.4838Leu>Val
40	101	c.14545G>A	p.4849Val>Ile
41	101	c.14582G>A	p.4861Arg>His
42	102	c.14693T>C	p.4898Ile>Thr



Co dále a jak?

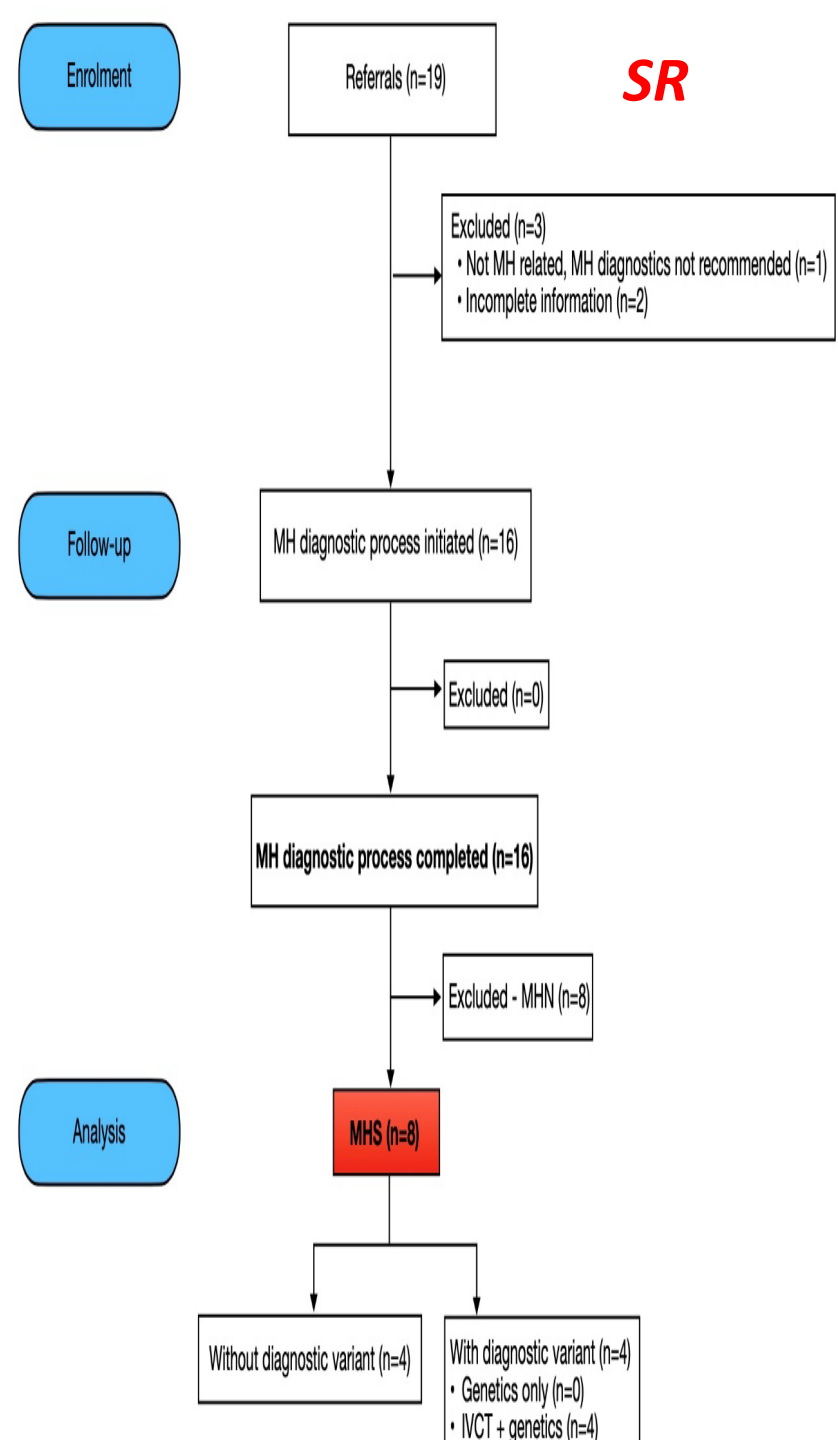
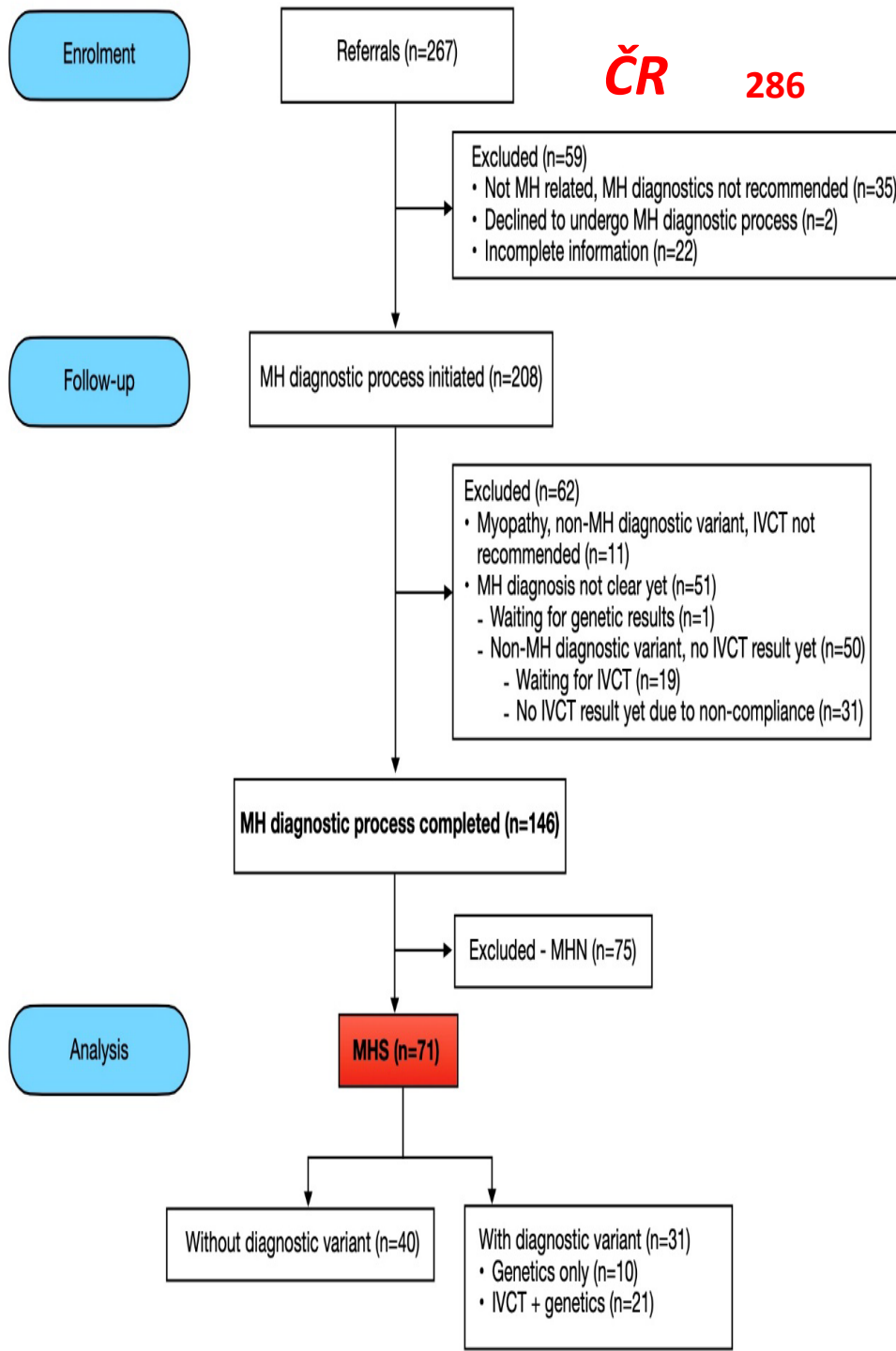
- *Potřeba prohloubení a zjednodušení spolupráce mezi jednotlivými pracovišti CDMH situovanými ve dvou FN*
- *Potřeba jednotné databáze MH probandů a MH rodin, elektronické propojení jednotlivých pracovišť pro zachování kontinuity příjmu a zpracování dat pacientů se zachováním ochrany jejich osobních údajů*
- *Zkvalitnění diagnostického procesu*

Přelomový rok 2021

- CDMH nahrazuje **Akademické centrum maligní hypertermie** pod hlavičkou zastřešující LF MU
Poděkování Prof. MUDr. P. Štouračovi, Ph.D., MBA, FESAIC

ACMH Akademické centrum
maligní hypertermie

- **Grant** (*AZV NU21-06-00363, Doc. RNDr. L.Fajkusová, CSc.*)
Prohloubení znalostí o etiopatogenezi maligní hypertermie (MH) a zefektivnění diagnostického algoritmu pro českou populaci
- **Akreditační proces IVCT laboratoře**
prostřednictvím QA EMHG, podzim 2022



Diagnostika MH v ČR + SR

286 - hlášení klinického podezření na MH

224 zahájena diagnostika, **124** – vyloučeno

162 diagnostický proces uzavřen

83 (51%) negativních **79 (49%)** pozitivních (71+8)

225 IVCT: 121 MHN

104 (57MHS, 37 MHEh, 10 MHEc)

Genetická diagnostika: Patogenní varianta : 35 rodin (31+4)
= 140 osob

15 diagnostických variant RYR1 z celkem 48 uznaných EMHG

10 MHS diagnóz pouze genetickou cestou

Demografická charakteristika

	MHS CZ	MHS SK
<i>Pohlaví</i>	33 Ž /38 M	1 Ž / 7 M
<i>Věk v době diagnózy</i>	28 (1 – 68) let	23,5 (12 – 43) let
<i>Děti ≤ 18let</i>	32	3
<i>Průměr počtu v rodině</i>	3 (1 -61)	(1 -7)
<i>Důvody zahájení diagnostického procesu</i>		
<i>Rodinná anamnéza</i>	12	0
<i>Osobní anamnéza</i>	11	0
<i>Komplikace CA</i>	48	8
<i>Intolerance kofeinu</i>	5	0
<i>CCD, jiná myopatie vázaná s MH</i>	7	0
<i>Rhabdomyolýza</i>	1	0

Patogenní varianty u českých a slovenských probandů

- *Nejčastější „slovanské“ patogenní varianty RYR1 genu, nalezené u více než tří nepříbuzných MHS rodin:*
 - *p.(Arg614Cys) (6 rodin, 17%)*
 - *p.(Thr2206Met) (6 rodin, 17%)*
 - *p.(Val2168Met) (4 rodiny, 11%)*
 - *p.(Arg2458His) (4 rodiny, 11%)*
- *Nepatogenní varianty byly nalezeny v genech CACNA1S nebo STAC3.*

Srovnání v rámci EMHG

1. Miller DM, Daly C, Aboelsaod EM, et al. Genetic epidemiology of malignant hyperthermia in the UK. *Br J Anaesth* 2018; **121**: 944–52
2. Gonzalez A, Girard T, Dell-Kuster S, Urwyler A, Bandschapp O. BMI and malignant hyperthermia pathogenic ryanodine receptor type 1 sequence variants in Switzerland: A retrospective cohort analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2021; **38**: 751–7

Nucleotide change in <i>RYR1</i>	Amino acid change in <i>RYR1</i>	Prevalence of pathogenic variant in <u>gnomAD</u> (European non-Finnish population)	No. of CZ-SK MHS families with pathogenic variant (n=35) / frequency	No. of UK ¹ MHS families with pathogenic variant (n=358) / frequency	No. of Swiss ² MHS families with pathogenic variant (n=42) / frequency
c.487C>T	p.(Arg163Cys)	not found	n=1 / 3%	n=21 / 5.9%	n=1 / 2%
c.488G>T	p.(Arg163Leu)	not found	n=1 / 3%	n=2 / 0.6%	not found
c.1589G>A	p.(Arg530His)	0.00005274	n=2 / 6%	n=1 / 0.3%	n=1 / 2%
c.1598G>A	p.(Arg533His)	0.0001239	n=2 / 6%	n=2 / 0.6%	not found
c.1840C>T	p.(Arg614Cys)	0.0001935	n=6 / 17%	n=14 / 3.9%	n=5 / 12%
c.1841G>T	p.(Arg614Leu)	not found	n=1 / 3%	n=1 / 0.3%	not found
c.6488G>A	p.(Arg2163His)	not found	n=1 / 3%	n=0 / 2.5%	not found
c.6502G>A	p.(Val2168Met)	not found	n=4 / 11%	n=8 / 2.2%	n=16 / 38%
c.6617C>T	p.(Thr2206Met)	0.00003873	n=6 / 17%	n=28 / 7.8%	n=1 / 2%
c.7048G>A	p.(Ala2350Thr)	not found	n=2 / 6%	n=7 / 2.0%	not found
c.7063C>T	p.(Arg2355Trp)	0.00003582	n=1 / 3%	n=8 / 2.2%	not found
c.7300G>A	p.(Gly2434Arg)	0.00007751	n=1 / 3%	n=118 / 33%	n=4 / 10%
c.7361G>A	p.(Arg2454His)	0.000008805	n=2 / 6%	n=14 / 3.9%	not found
c.7373G>A	p.(Arg2458His)	0.000008804	n=4 / 11%	n=15 / 4.2%	not found
c.7523G>A	p.(Arg2508His)	not found	n=1 / 3%	n=4 / 1.1%	not found

20let diagnostiky MH v ČR

- *Prezentace na kongresu EMHG Harrogate, UK 5/2022*

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO
A LÉKAŘSKÁ FAKULTA
MASARYKOVY UNIVERZITY

KLINIKA DĚTSKÉ
ANESTEZIOLOGIE
A RESUSCITACE

A description of the largest Slavonic group of patients investigated for risk of malignant hyperthermia. A retrospective observational national cohort study

Martina Klincová, Dagmar Štěpánková, Ivana Schröderová,
Lenka Fajkusová, Petr Štourač, ACMH MU Study Group

ACM H M U N I M E D FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO FNUSA ICRC

- *Publikace BJA, r.129, č. 2, 41-43, 1.8. 2022*

Correspondence | e41

Malignant hyperthermia in Czechia and Slovakia

Martina Klincová^{1,2,3,†}, Dagmar Štěpánková^{1,2,3,4,†}, Ivana Schröderová^{2,3,5},
Eva Klabusayová^{1,2}, Edita Ošťádalová^{2,6}, Iveta Valášková^{2,6}, Lenka Fajkusová^{2,3,6},
Jana Zídková^{2,3,6}, Renata Gaillyová⁷ and Petr Štourač^{1,2,3,4,*}

¹Department of Paediatric Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic, ²Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic, ³Academic Centre for Malignant Hyperthermia of Masaryk University, Brno, Czech Republic, ⁴Department of Simulation Medicine, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic, ⁵Department of Anaesthesiology and Intensive Care, St Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic, ⁶Centre for Molecular Biology and Genetics, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic and ⁷Institute of Medical Genetics and Genomics, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

*Corresponding author. E-mail: petr.stourac@gmail.com
†These authors contributed equally.

Keywords: CACNA1S; invitro contraction test; malignant hyperthermia; pathogenic variant; RYR1; Slavic; STAC3

ACMH - kontakty

Telefon: Hot line +420 605 234 561, 543 182 553
+420 545 122 404

ARK FN u svaté Anny v Brně, Pekařská 53, 65691 Brno
MUDr. Ivana Schröderová

www.mhinfo.cz, schroederova@fnusa.cz

KDAR FN Brno, Dětská nemocnice, Černopolní 9, Brno

Telefon: <https://www.fnbrno.cz/detska-nemocnice/klinika-detske-anesteziologie-a-resuscitace/centrum-maligni-hypertermie/t4031>

MUDr. Dagmar Štěpánková, Ph.D.,
Stepankova.Dagmar@fnbrno.cz

MUDr. Martina Klincová, Klincova.Martina@fnbrno.cz

Centrum molekulární biologie a genetiky, IHOK FNB

Mgr. Jana Zídková, Ph.D, zidkova.jana@fnbrno.cz, 532234624



Děkuji za pozornost