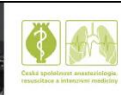


FAKULTNÍ
NEMOCNICE
U SV. ANNY
V BRNĚ



XXXII

kongres České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

ACMH Akademické centrum
maligní hypertermie

Proč jen In vitro kontrakční test může vyloučit riziko MH

Veronika Tomášková

Anesteziologicko-resuscitační klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Akademické centrum maligní hypertermie MU, Brno



IVCT

- 1960 – poprvé popsána MH
- 1983 – ustanovena European malignant hyperthermia group (EMHG)
- 1984 – první protokol pro IVCT test, standardizace 80. léta 20. století
- 2003 - ACMH, dříve Centrum maligní hypertermie v ČR
- Princip: kontrakční odpověď viabilního svalu na danou koncentraci halotanu a kofeinu
- Alternativa (Sev. Amerika) - Caffeine Halothane Contracture Test (CHCT)
- REFERENČNÍ DIAGNOSTICKÁ METODA

ANÆSTHETIC DEATHS IN A FAMILY

SIR,—We have been asked to investigate a man aged 21 who was recently admitted to this hospital with compound fractures of the tibia and fibula. He agreed to being given general anæsthesia provided ether was not used because several close relatives had died during or shortly after anæsthesia, and it was believed in the family that ether was responsible.

M. A. Denborough, The Lancet, 1960

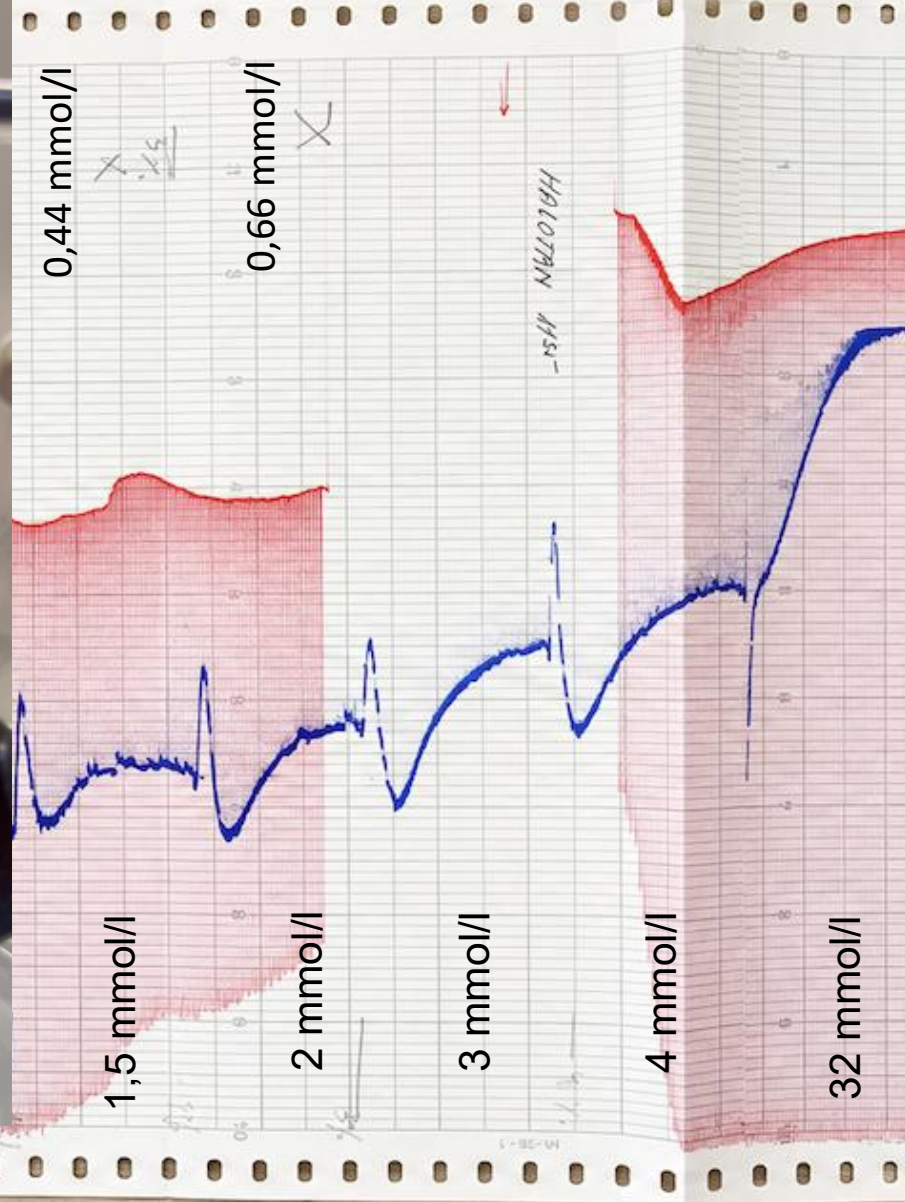
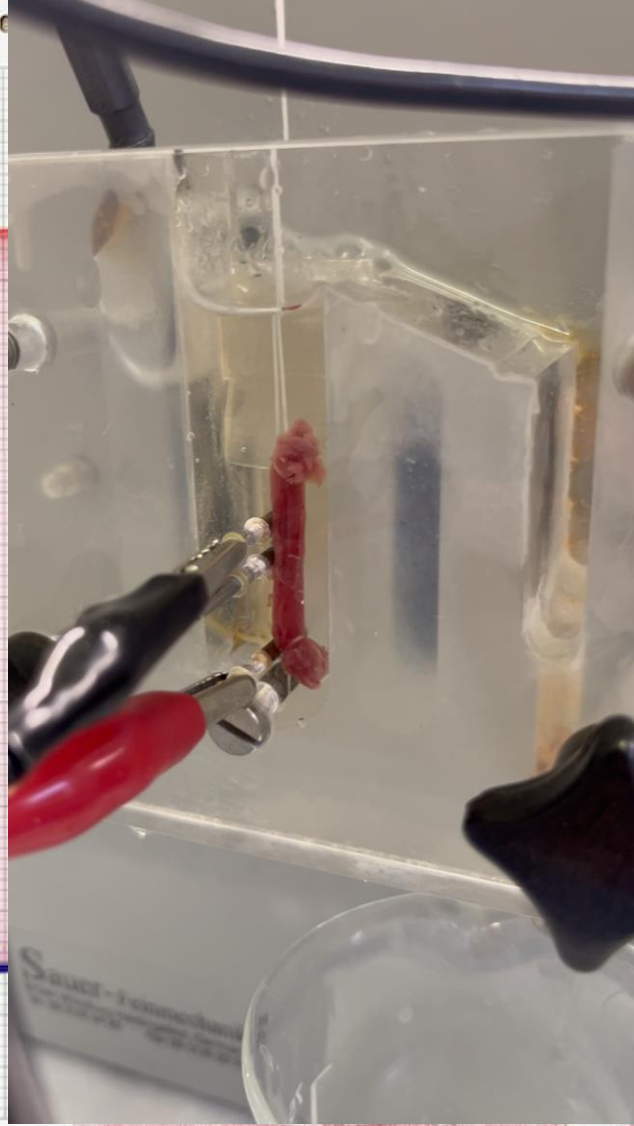
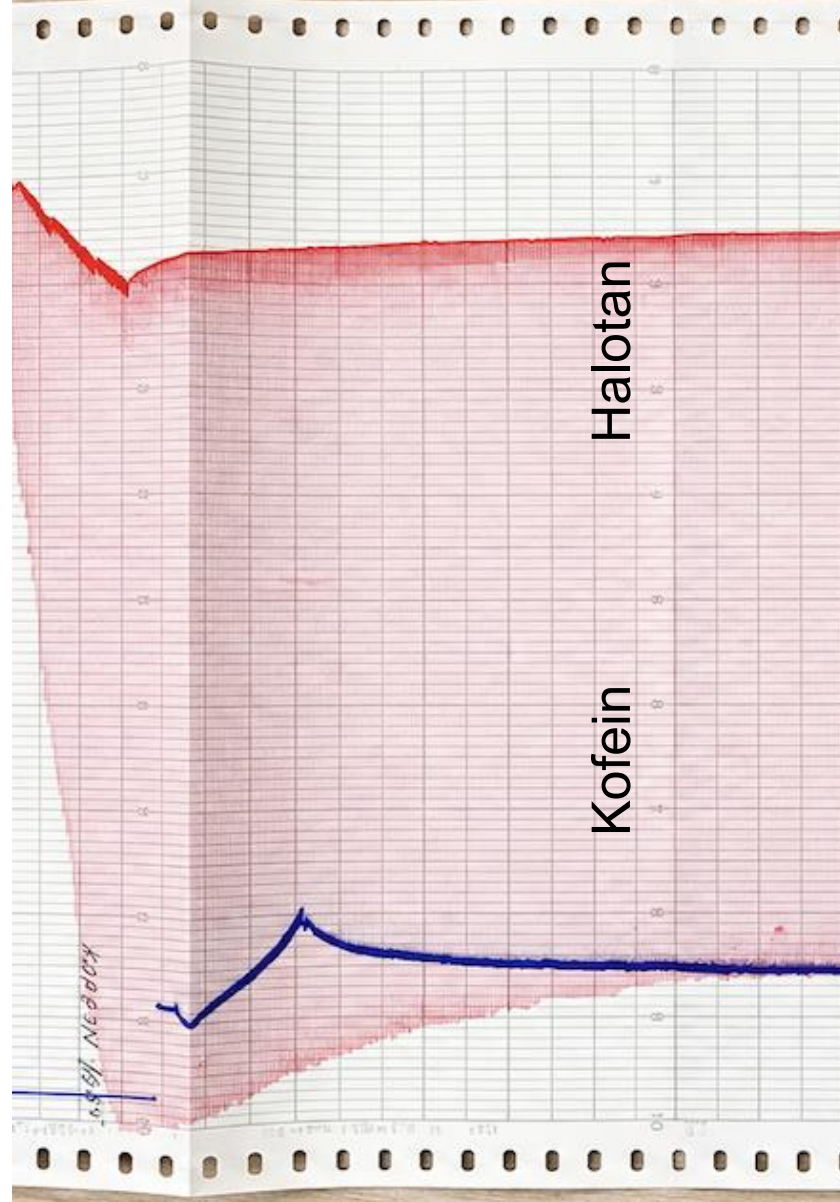
Br. J. Anaesth. (1984), 56, 1267

A PROTOCOL FOR THE INVESTIGATION OF MALIGNANT HYPERPYREXIA (MH) SUSCEPTIBILITY

THE EUROPEAN MALIGNANT HYPERPYREXIA GROUP

In Vitro Contracture Test (IVCT)			
podle doporučení European Malignant Hyperthermia Group (EMHG 2025)			
Látka	Koncentrace v IVCT	Poznámka	Cut-off hodnota
Kofein (mM) 	0,5 mM	–	–
	1,0 mM	–	–
	1,5 mM	–	–
	2,0 mM	–	≥ 0,2 g / 2 mN
	3,0 mM	–	–
	4,0 mM	–	–
	32 mM	kontrola viability na konci testu	
Halotan (vol %) 	0,5 vol %	odpovídá 0,11 mM	–
	1,0 vol %	odpovídá 0,22 mM	–
	2,0 vol %	odpovídá 0,44 mM	≥ 0,2 g / 2 mN
	3,0 vol %	odpovídá 0,66 mM	–

Rüffert H et al.. Br J Anaesth. 2026 Feb



IVCT výhody vs. nevýhody

- Senzitivita: 99 – 100 %
- Specifická: 93 % (1)
(1) Ording H et al.. Acta Anaesthesiol Scand. 1997
- Náklady:
 - Celkové náklady (2 dny hospitalizace) 38 000 Kč
 - IVCT 8 300 Kč
- Hospitalizace: 2 dny
- Rekonvalescence: 2-3 týdny



Testuje fenotyp

Přímo hodnotí funkční odpověď kosterního svalu na spouštěče MH.



Vysoká senzitivita

Historicky uváděna kolem 99 % podle EMHG protokolu.



Dlouhodobá standardizace

EMHG protokol je používán a průběžně aktualizován více než 40 let.



Invazivní

Vyžaduje odběr čerstvé svalové biopsie.



Omezená dostupnost a logistika

Nutnost specializovaného centra a rychlého zpracování vzorku.



Cena

Náročnější laboratorní a personální zázemí.

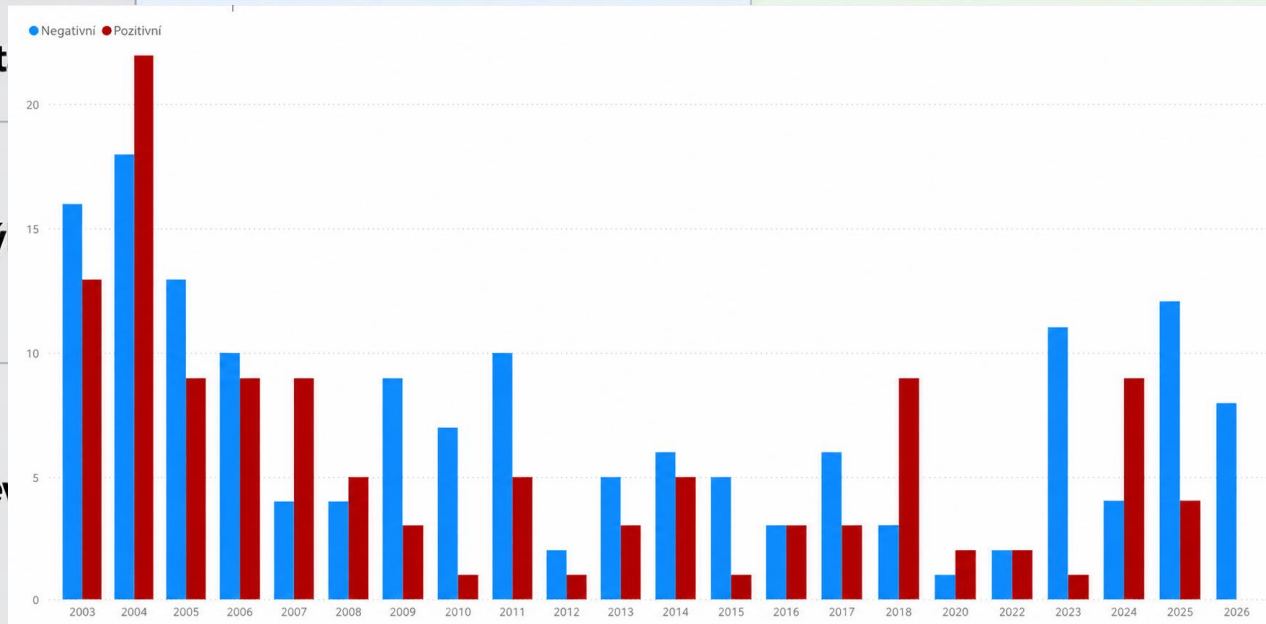


Nižší specifická / horší reprodukovatelnost

Zejména při hraničních výsledcích blízko cut-off hodnot.

IVCT vs. Genetika

	IVCT	Genetické vyšetření
Senzitivita	~ 99 % (EMHG multicentrická studie)	~ 50–70 %
Specifita		
Hlavní vý		ianty
Hlavní ne		dince) variant



PV/PPV ~ 45 % (1) Klincova M, et al.
VUS ~ 17 % (1) Orphanet J Rare Dis. 2026

Genotyp vs. Fenotyp

Přítomnost *RYR1* (PV/PPV) mutace $\neq$ penetrance *RYR1* varianty $\neq$ pravděpodobnost klinické MH při expozici triggeru $\neq$ závažnosti MH reakce.

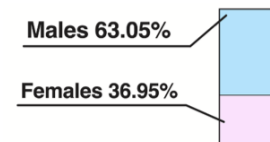
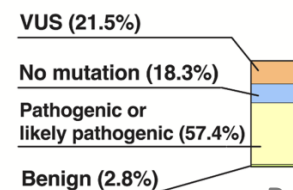
- Penetrance

- Neúplná
- Variant-dependentní
- Pohlavně dependentní
- Věkově dependentní

- Populační odhad (EMHG) pro Arg614Cys – penetrance <25% pro děti, <5% pro dospělé (2)

- Pravděpodobný modifikující efekt dalších variant (1)

- Diskrepance genotypu a fenotypu



Rossi D. et al. *Neuromuscular Disorders*, 2026

(1) Kelly MA, et al. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2021;187(1):83–94

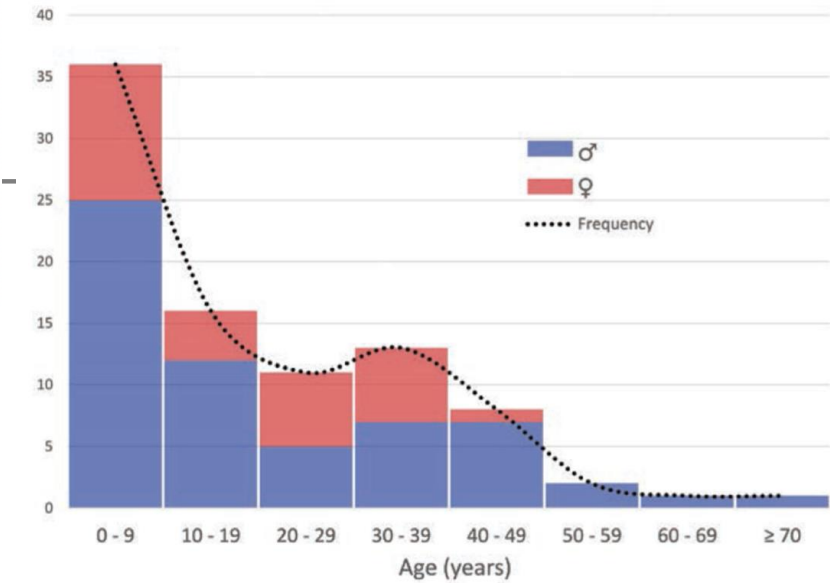
(2) <https://www.emhg.org/nonpathogenic-ryr1-variants>

An Assessment of Penetrance and Clinical Expression of Malignant Hyperthermia in Individuals Carrying Diagnostic Ryanodine Receptor 1 Gene Mutations

Carlos A. Ibarra Moreno, M.D., Ph.D.,
Department of Anesthesia, University of Toronto and Malignant Hyperthermia Investigation Unit,
Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canada

- 9 PV/PPV variant, 229 pacientů
- 40,6 % penetrance
- 25 % pravděpodobnost reakce u nosičů mutace/76 % u probandů – opět liší se dle PV/PPV
 - Pohlaví: Muži 50 % vs. Ženy 29,7 %
 - Věk – medián 12 let
 - Konkrétní PV/PPV
 - P.Arg614Cys – 47,6 % penetrance

RYR1 Mutation	Relatives		Probands		Penetrance (%)	MH Probability (P_{MH})	
	<i>n</i>	<i>#Exp</i>	<i>n</i>	<i>#Exp</i>		$P_{MH\ all}$	$P_{MH\ probands}$
p.Gly341Arg	18	25	11	17	37.9	0.26	0.65
p.Arg614Cys	33	64	30	39	47.6	0.29	0.77



Genetic variation in *RYR1* and malignant hyperthermia phenotypes

D. Carpenter¹, R. L. Robinson¹, R. J. Quinnell², C. Ringrose¹, M. Hogg¹, F. Casson², P. Booms², D. E. Iles², P. J. Halsall¹, D. S. Steele³, M.-A. Shaw^{2†} and P. M. Hopkins^{1*†}

- Genotyp-fenotyp studie
- RYR1 varianta ovlivňuje intenzitu poruchy vápníkové homeostázy a ovlivňuje projevy fenotypu



Začátek příběhu ...

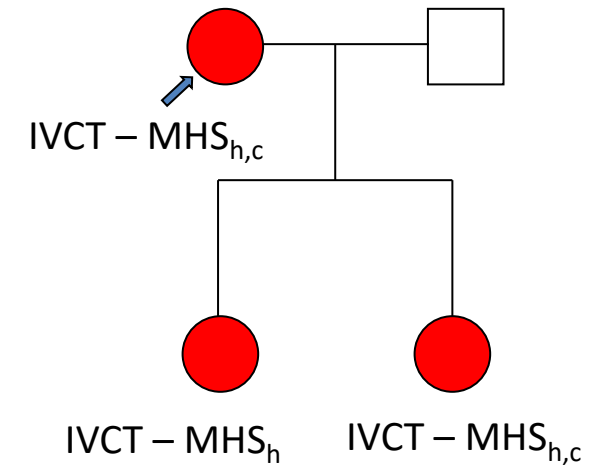


1982

- Výkon: Appendektomie
- Anestezie: Sukcynylcholin a Halotane
- Klinické symptomy: Tachykardie 180-200/min
- Začátek symptomů po úvodu: 2-5 min
- Dantrolen: Ne

2004

- Proveden 3x IVCT u probanda a jejich dvou dcer
- 3x MHS





Genetika



2008

- Nález patogenní variant (PV) v *RYR1* genu probanda
 - **c.1840C>T p.Arg614Cys**
- Cílené genetické došetřování rodiny
 - 3 členové rodiny – MHS (MHG se stejnou PV)
 - 3 členové rodiny bez PV

c.1840C>T p.(Arg614Cys)



V ČR velmi častá PV,
dobře prokázaná asociace s MH

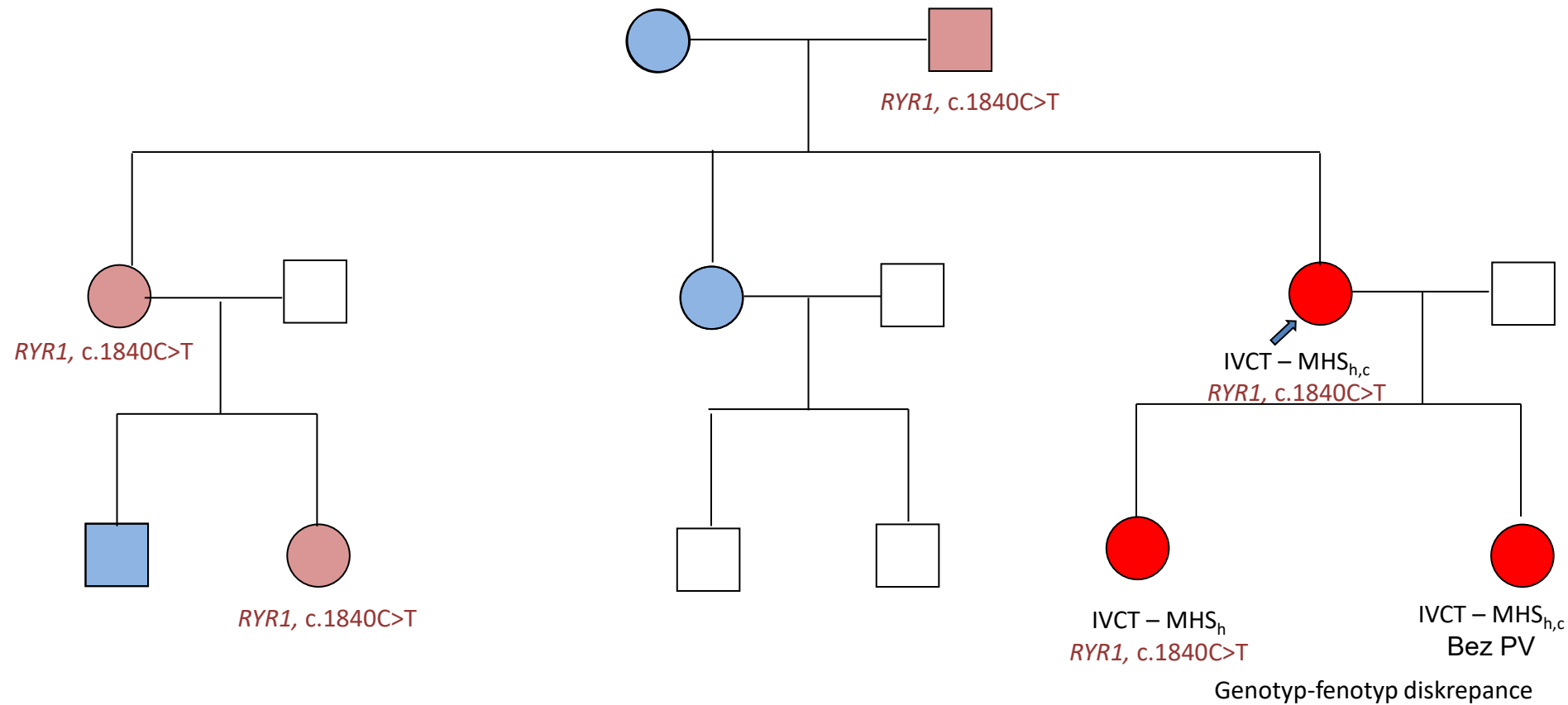


Celkem 9 rodin, 42 MHS pacientů



Při IVCT typicky asociována
s výraznou kontrakční odpovědí
(9 MHShc IVCT)

2008 - Rodokmen



Legenda grafu

- ● MHS (IVCT - MHS_h, MHS_c, MHS_{hc})
- ● MHS (MHG)
- ● MHN (bez PV)

- Zemřelí
- Bez testu
- V riziku/indikována diagnostika

Gen.varianty (*RYR1*)

V1: *c.1840C>T*



2024 – pokračování příběhu...



- Pokračování diagnostiky u vnoučat probadky (dcera IVCT MHS, bez PV)
 - Genetika (NGS) – nález dvou dalších variant
- IVCT testování dalších rodinných příslušníků, původně bez genetického nálezu –2x MHS_{hc}
 - Další diskrepance mezi genotypem a fenotypem!

2026 – pokračování...



- Kompletace genetických vyšetření
 - Nalezeny 2 další variant v RYR1 genu
 - Obě hodnoceny jako VUS
 - *RYR1* variant, c.12691G>A p.(Glu4231Lys)
 - *RYR1* variant, c.3442G>A p.(Val1148Ile)

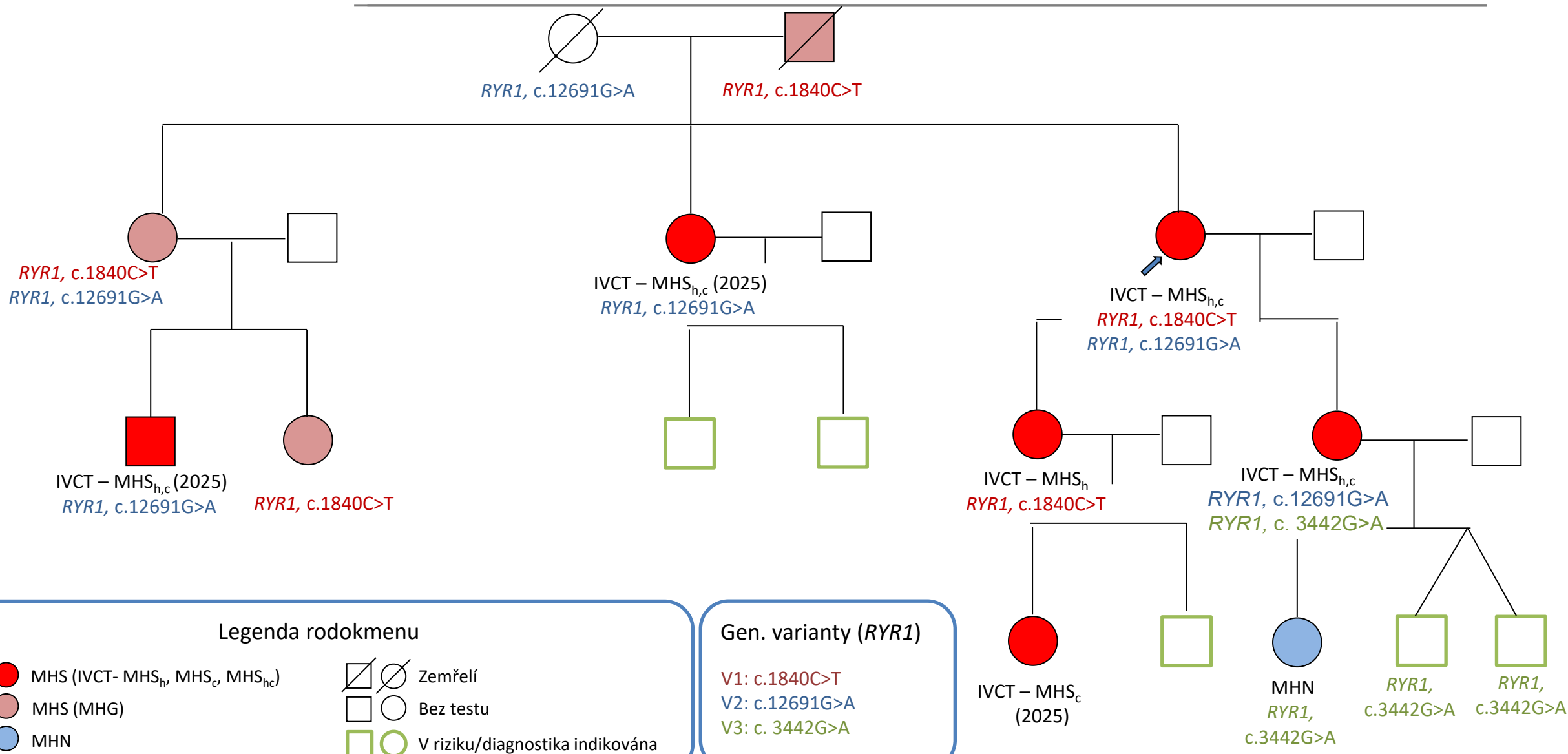
c.12691G>A p.(Glu4231Lys)

-  VUS
-  2 rodiny, 4 pozitivní IVCT testy (MHS_{hc})
-  Vysoká predikční skóre (REVEL)
-  Lokalizace v terminálním hotspot regionu *RYR1*

c.3442G>A p.(Val1148Ile)

-  VUS
-  2 rodiny, 2 negativní IVCT testy
-  Nízká predikční skóre
-  Lokalizace mimo popsané patogenní regiony

2026 - Rodokmen



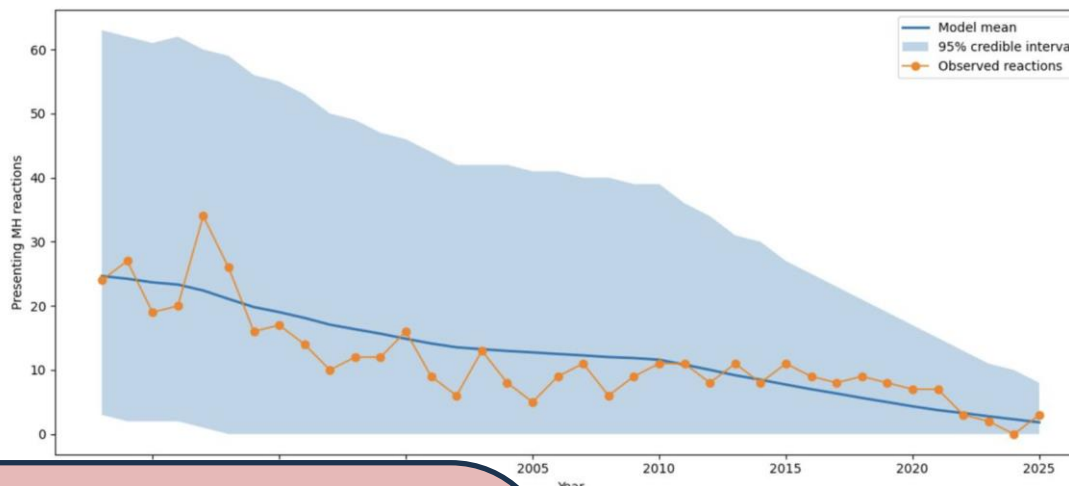
Je vůbec potřeba?

-  Mírný pokles klinických MH reakcí (1)
-  Používání méně potentních triggerů
-  Invazivní

Alternativy?

-  Minimálně invazivní testy využití metabolomiku
- 
 - mikrodialýza
 - Solid-Phase Micro Extraction
-  MR spektroskopie
-  Buněčné modely – uvolňování Ca^{2+} po stimulaci (4)

Jiný standardizovaný
test fenotypu MH není
k dispozici



Aboelsaod et al.,
2026, medRxiv
(preprint)

man halothane for in vitro
thermia susceptibility

HEIDERICH², N. ROEWER¹ and F. SCHUSTER¹
erzburg, ²Department of Anaesthesia, and ³Division of

ing of skeletal muscle samples
ceptible patients Bojko B. et al. J. Can Anesthesia 2021

test in vivo for
thermia

release test in diagnosing malignant hyperthermia susceptibility
Otsuki S. et al, Journal of Anesthesia, 2026

Senzitivita 98,7 %
Specificita 100 %
oproti CICR

+ WES/WGS, funkční genomika s předpokladem zvýšení senzitivity genetického vyšetření

(1) Hopkins PM et al. Anaesthesia. 2021

(2) Schuster F, et al. Anaesthesist. 2008

(3) Schuster F et al. Anaesthesia. 2007

(4) Otsuki S, et al. J Anesth. 2026

Děkuji za pozornost

