

Doporučení pro vedení anestezie u Maligní hypertermie

Název nemoci: Maligní hypertermie

ICD 10: T88.3

Synonyma: Maligní hyperpyrexie

Souhrn o nemoci: Maligní hypertermie (MH) je vzácné, dědičné, potenciálně smrtelné farmakogenetické onemocnění kosterního svalu, které je spouštěno všemi inhalačními halogenovanými anestetiky (jako je izofluran, sevofluran, halothan a desfluran) a / nebo depolarizujícím svalovým relaxans (tj. sukcylnylcholin). Ve vzácných případech může být syndrom MH také vyvolán namáhavým fyzickým cvičením a / nebo vystavením nadměrným teplotám (heat stroke syndrome).

Klinický výskyt MH se zdá být nízký a pohybuje se mezi 1: 5 000 a 1: 100 000. V posledních letech však četnost vzrostla a nemocniční úmrtnost na MH je i dnes vyšší, než se dříve počítalo (až 12 % všech případů MH). Navíc v důsledku autozomální dominantní dědičnosti u lidí lze prevalenci odhadnout až na 1: 3 000.

MH je způsobena abnormální regulací metabolismu vápníku v buňkách kosterních svalů, pravděpodobně především kvůli defektnímu kanálu pro uvolňování vápníku nebo tzv. Ryanodinovému receptoru (RYR1) v sarkoplazmatickém retikulu (SR). Jakmile je MH spuštěna, dochází k rychlému a nekontrolovanému uvolňování vápníku ze SR do myoplazmy. Má to za následek hypermetabolický stav, což vede k typickým klinickým příznakům, jako je tachykardie, rigidita svalů, hyperkapnie, rhabdomyolýza, hypoxémie a z názvu onemocnění patrné hypertermie.

Lidský ryanidinový receptor kosterního svalu je kódován v oblasti q13.1-13.2 na chromozomu 19. Molekulární genetické studie odhalily, že až u 70 % rodin s dispozicí k MH je lokus ryanodinového receptoru spojen s fenotypem MH. Kromě toho bylo analýzou vazeb identifikováno dalších pět lokusů na RYR1 a mutace v genu CACN1A5 kódujícího hlavní podjednotku dihydropyridinového receptoru byly nalezeny na chromozomu 1. K dnešnímu dni bylo hlášeno více než 300 variant RYR1, které mohou být spojené s onemocněním MH a / nebo myopatií centrálních jader. Není však známo, kolik z nich je skutečně příčinou MH. Aktuální seznam skutečně prokázaných kauzálních mutací je zveřejněn na domovské webové stránce Evropské skupiny MH (www.emhq.org).

Léčba MH krize spočívá v symptomatických i specifických opatřeních s použitím antidota dantrolenu v souladu s pokyny anesteziologických společností. Anestezii u pacientů s náchylností k MH lze bezpečně provádět za podmínek dodržení správného anestetického managementu pomocí dekontaminovaného anesteziologického přístroje, vyhýbání se spouštěcím látkám (tzv. beztriggerová anestezie) a okamžité dostupnosti dantrolenu.

Medicína se stále vyvíjí



Možná nové znalosti

Každý pacient je jedinečný

Možná špatná diagnóza



Více informací o nemoci, referenčním centřům a organizační informace naleznete na webu Orphanet: www.orpha.net

Typické výkony

Svalová biopsie pro diagnostický in vitro kontrakční test (IVCT), kromě toho všechny typy operací.

Typ anestezie

Lze použít jak celkovou anestezii, tak i regionální anesteziologické techniky, včetně lokální anestezie, a také kombinaci obou postupů. Celková anestézie však musí být striktně „beztriggerová“, tj. je nutné se přísně vyhnout podávání inhalačních halogenovaných anestetik a sukcinylcholinu pacientům s anamnézou MH. Všechny ostatní farmakologické přípravky, jako je propofol, nedepolarizující svalové relaxancia, lokální anestetika, oxid dusný, xenon atd., lze bezpečně použít.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

Předoperační zhodnocení a příprava pacienta s náchylností k MH se řídí standardními postupy doporučenými anesteziologickými společnostmi, jako je Evropská anesteziologická společnost (ESA). U této skupiny pacientů neexistuje žádná globální indikace pro další vyšetření, jako je odběr krve, elektrokardiogram a / nebo rentgen hrudníku. U pacientů s neurčitými neuromuskulárními onemocněními by měl být vyhodnocen neurologický stav. Dále by mělo být zváženo, zda jsou pro definování nemoci pacienta a její závažnosti, indikovány konzultace s genetickými, pediatrickými a neurologickými specialisty. Poté je třeba rozhodnout, zda jsou u této specifické skupiny pacientů zapotřebí další vyšetření (např. odběr hladiny kreatinkinázy, analýza krevních plynů).

Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest

Neexistuje žádná indikace pro zvláštní přípravu na zajištění dýchacích cest jinou než u obecné populace.

Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů

Není hlášeno.

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

Není hlášeno.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Ve velmi vzácných případech může být MH spouštěna i stresem, jako je vystavení nadměrné teplotě nebo fyzické zátěži. Proto se doporučuje použít dostatečnou premedikaci, aby se zabránilo stresovým situacím.

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

Není hlášeno.

Anesteziologický postup

Identifikace pacientů s rizikem maligní hypertermie je prvním krokem k bezpečné perioperační léčbě. Všichni pacienti by proto měli podstoupit strukturované předanestetické vyšetření týkající se jejich osobní i rodinné zdravotní anamnézy. Pacienti udávající potíže související s MH během anestezie by měli být, pokud možno, referováni do Diagnostického centra MH za účelem dalšího došetření. Z bezpečnostních důvodů by pacienti, kteří odmítají diagnostiku MH, měli být léčeni jako pacienti s pozitivní diagnózou MH.

Kromě pacientů s pozitivní anamnézou MH, se zvyšuje riziko MH i u pacientů se specifickými svalovými onemocněními spojenými s mutacemi v genu, který kóduje ryanodinový receptor - jako je CCD (central core disease = onemocnění centrálních jader), MmD (multiminicore disease = onemocnění malých jadérek) a myopatie nemalinových tělísek. Také u pacientů s hypokalemickou periodickou paralýzou a u pacientů se King-Denboroughovým syndromem může být zvýšené riziko MH.

U pacientů se svalovou dystrofií (např. Duchennovou nebo Beckerovou) bylo hlášeno klinické podezření na MH během a po celkové anestezii se spouštěcími látkami. Klinická prezentace potíží zahrnuje rabdomyolýzu, závažnou srdeční arytmií, acidózu, horečku atd. Dlouhou dobu se předpokládalo, že se může skutečně jednat o MH. Avšak navzdory zvýšenému riziku během anestézie s inhalačními anestetiky a / nebo se succinylcholinem, nebyla prokázána genetická souvislost těchto syndromů s vnímavostí k MH. Tyto nežádoucí účinky jsou spojeny s výraznou hyperkalemií obvykle vyžadující naléhavou léčbu.

Ve vzácných případech byly hlášeny tzv. MH epizody i během emocionálních a fyzických stresových situací, bez podávání anestetik. U některých z těchto pacientů byly následně diagnostikovány varianty RYR 1 pravděpodobně patogenní i pro MH. Dosud však není známo, zda tito pacienti mají také zvýšené riziko vzniku MH po podání spouštěcích látek. Přestože v těchto případech chybí jasná doporučení podložena důkazy, jeví se jako vhodné použít u této skupiny pacientů beztriggerovou anestezii.

Anesteziologický přístroj musí být před anestézií dekontaminován od inhalačních anestetik, jak je doporučeno v pokynech Evropské skupiny MH (EMHG) a Asociace MH Spojených států amerických (MHAUS). Všechny části anestetického přístroje, které mohly být v kontaktu s inhalačními anestetiky, musí být vyměněny a okruh přístroje musí být promýván proudem čerstvého plynu příkonem 10 l / min po dobu alespoň 10 minut. Novější anesteziologické přístroje však mohou vyžadovat podstatně více času na proplachování. Případně je možné použít speciální uhlíkové filtry, které aktivně vycytávají inhalační anestetika z okruhu.

Navíc by měl být odpojen odpařovač, aby nedošlo k náhodnému podání inhalačních anestetik. Kromě toho musí být dantrolen v přiměřených dávkách (nejméně 10 mg/kg tělesné hmotnosti) okamžitě k dispozici i pro nepravděpodobný případ MH.

Premedikace pacientů může být předepsána dle zvyklostí pracoviště (např. benzodiazepiny), profylaktické podávání dantrolenu je obsolentní.

V zásadě lze použít všechny typy anestezie (tj. regionální i celkovou, jakož i kombinací obou). Pokud by měla být provedena celková anestézie, je třeba se přísně vyhnout všem spouštěcím látkám (viz výše). Totální intravenózní anestézii (TIVA) pomocí propofolu, opioidů (např. sufentanilu, morfinu, remifentanilu) a nedepolarizujících svalových relaxancií (např. rocuronium, vecuronium, cisatracurium) lze bezpečně použít bez komplikací specifických pro MH. U MH vnímavých prasat podání xenonu nespustilo MH, humánní studie však chybí. Pro regionální anestetické techniky lze použít všechny typy lokálních anestetik (tj. esterové i amidové přípravky).

Vyvádění z anestezie by mělo být provedeno v uvolněné a tiché atmosféře, aby se zabránilo stresovým podnětům pro pacienta. V případě potřeby je možné podávat antagonisty, jako je neostigmin nebo naloxon.

Zvláštní či doplňující monitorace

Monitorace by měla u ventilovaných pacientů probíhat dle obvyklého standardu a zahrnovat alespoň EKG, krevní tlak, pulzní oxymetrii, kapnometrii a kontinuální měření tělesné teploty.

Aby bylo možné v případě potřeby vyšetřit laboratorní parametry, měla by být zajištěna žilní kanyla odpovídající velikosti. Invazivní monitorace vitálních parametrů by měla být indikována dle fyzického stavu pacienta a rozsahu chirurgického zákroku.

Možné komplikace

Pacienti jsou ohroženi rozvojem MH, pokud jsou podány spouštěcí látky. U pacientů se známou dispozicí k MH se proto musíme přísně vyhnout všem spouštěcím látkám.

U pacientů s první manifestací MH se mohou / ale nemusí objevit všechny typické příznaky. V důsledku masivního nárůstu myoplastické koncentrace vápníku, dochází k charakteristickému hypermetabolickému stavu. To má za následek tachykardii, hyperkapnii, hypoxémii, svalovou ztuhlost a svalové křeče masseterů, hypertermii, rhabdomyolýzu a metabolickou i respirační acidózu.

Poruchy permeability v kosterních svalových buňkách vyvolané hypermetabolismem mohou způsobit zvýšené hladiny Ca^{2+} a K^+ iontů v krvi, což může vést k závažným srdečním arytmiím. Odběry krve mohou také odhalit drastické zvýšené koncentrace kreatinfosfokinázy (CK) o více než 100 000 U/l. Hladiny CK se však začínají zvyšovat 2 až 4 hodiny po rozvoji MH a maxima se dosáhne přibližně po 24 až 36 hodinách. V případě těžkého poškození buněk kosterního svalstva lze elevovaný myoglobin sledovat v krvi a moči.

Poslední fáze MH ústí do plicního edému a diseminované intravaskulární koagulopatie. Rhabdomyolýza a myoglobinurie mohou vést k akutnímu selhání ledvin. Byly popsány i neurologické poruchy a mozkový edém. Nedostatečný nebo opožděný terapeutický zásah může být smrtelný kvůli bradykardii nebo srdeční zástavě.

Pooperační péče

Po úspěšné léčbě MH u některých pacientů lze pozorovat opětovný výskyt příznaků. Analýza ze severoamerického registru MH ukázala, že k opětovnému výskytu příznaků (rekrudescenci) došlo přibližně u 20 % pacientů. Průměrná doba od počáteční reakce do opětovného rozvinutí příznaků byla 13 hodin. Při multivariační analýze byly faktory jako

muskulurní typ postavy, nárůst teploty a delší čas od zahájení po diagnostiku iniciální MH reakce, spojeny s větším rizikem rekrudescence.

Proto by pacienti, kteří prodělali MH na sále, měli být sledováni po dobu nejméně 24 hodin na jednotce intenzivní péče (JIP), včetně kontinuálního měření všech relevantních parametrů (jako kardiovaskulární, plicní a renální funkce).

U pacientů s dispozicí k MH, kteří podstoupili nekomplikovanou beztriggerovou anestezii, je doba pooperačního sledování 1,5 hodiny považována za bezpečnou. V těchto případech by délka pobytu na pooperačním pokoji, případně indikace přijetí pacienta po operaci na JIP, měla v první linii záviset na fyzickém stavu pacienta a typu chirurgického zákroku.

Akutní komplikace spojené s nemocí a její vliv na průběh a zotavení z anestezie

Akutní komplikace MH, mimo ty vyvolané v průběhu anestezie s použitím spouštěčů, nejsou běžné. Ve vzácných případech však byly pozorovány příznaky podobné MH a rabdomyolýza ve spojení s vystavením nadměrným teplotám a cvičení.

Ambulantní anestezie

Ambulantní anestezie u pacientů MH pozitivních je možná, což se prakticky v posledních desetiletích ukázalo v několika centrech MH. Audit dále ukázal, že tito pacienti mohou být bezpečně léčeni i v rámci jednodenní operativy bez jakýchkoli reakcí podobných MH. Je však třeba mít na paměti, že to vyžaduje adekvátní přípravu a management ve vhodných zařízeních s možností přiměřené pooperační péče a dostupnosti dantrolenu.

Porodnická anestezie

Porodnická anestezie se řídí stejnými pravidly jako výše. *Pozn. překladatele (Je třeba mít na paměti, že v případě MH positivity otce dítěte je 50 % šance, že novorozenec bude také pozitivní a k rodičce v případě nutnosti plánovaného nebo akutního císařského řezu přistupovat jako k pacientce v riziku MH.)*

Reference:

1. Wappler F. Malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:632–652
2. Dexter F, Epstein RH, Wachtel RE, Rosenberg H. Estimate of the relative risk of succinylcholine for triggering malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2013;116:118–122
3. Riazi S, Larach MG, Hu C, et al. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anaesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg* 2013: published online 10 July 2013, PMID: 23842196
4. Wappler F, Fiege M, Steinfath M, et al. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with stress-induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology* 2001;94:95–100
5. Capacchione JF, Muldoon SM. The relationship between exertional heat illness, exertional rhabdomyolysis, and malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2009;109:1065–1069
6. Pessah IN, Lynch C, Gronert GA. Complex pharmacology of malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1996;84:1275–1279
7. Rosenberg H, Davis M, James D, et al. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:21
8. Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology* 2009;110:89–94
9. Glahn K, Ellis Fr, Halsall PJ, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Brit J Anaesth* 2010;105:417–20
10. Brandom BW, Muldoon SM. *Paediatr Anaesth*. 2013;23:851–854
11. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, et al. Dantrolene – a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004;59:364–373
12. Eltit JM, Ding X, Pessah IN, et al. Nonspecific sarcolemmal cation channels are critical for the pathogenesis of malignant hyperthermia. *FASEB J* 2013;27:991–100
13. Klingler W, Rueffert H, Lehmann-Horn F, et al. Core myopathies and risk of malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2009;109:1167–1173
14. Kraeva N, Zvaritch E, Rossi AE, et al. Novel excitation-contraction uncoupled RYR1 mutations in patients with central core disease. *Neuromuscul Disord* 2013;23:120–132
15. De Hert SG, Imberger G, Carlisle J, et al. Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:684–722
16. Gurnaney H, Brown A, Litman RS. Malignant hyperthermia and muscular dystrophies. *Anesth Analg* 2009;109:1043–1048
17. Wappler F. Anaesthesia for patients with history of malignant hyperthermia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:417–422
18. Murray C, Sasaki SS, Berg D. Local anesthesia and malignant hyperthermia. *Dermatol Surg* 1999;25:626–230
19. Froeba G, Mary T, Pazhur J, et al. Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 1999;91:1047–1052
20. Kim TW, Nemergut ME. Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hyperthermia susceptible patients. *Anesthesiology* 2011;114:205–212
21. Birgenheier H, Stoker R, Westenskow D, Orr J. Activated charcoal effectively removes inhaled anesthetics from modern anesthesia machines. *Anesth Analg* 2011;112:1363–1370
22. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Brit J Anaesth* 2000;85:118–128
23. Pollock N, Langton E, Stowell K, et al. Safe duration of postoperative monitoring for malignant hyperthermia susceptible patients. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:502–509
24. Pollock N, Langton E, MacDonnell N, et al. Malignant hyperthermia and day stay surgery. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:40–45
25. MacLennan DH, Duff C, Zorzato F, et al. Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature* 1990;343:559–561

26. Lerman J. Perioperative management of the paediatric patient with coexisting neuromuscular disease. *Brit J Anaesth* 2011;107:i79–i89
27. Brandom BW, Larach MG, Chen MSA, Young MC. Complications associated with the administration of dantrolene 1987 to 2006: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesth Analg* 2011;112:1115–1123
28. Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology* 2007;106:901–906
29. Dirksen SJH, Larach MG, Rosenberg H, et al. Future directions in malignant hyperthermia and patient care. *Anesth Analg* 2011;113:1108–1019.

Datum poslední úpravy: únor 2014, revidováno beze změn 2019 (překlad duben 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autoři

Frank Wappler, Anaesthesiologist, Hospital Cologne-Merheim, Cologne, Germany

Frank.Wappler@uni-wh.de

Prohlášení: Autoři **nemají** žádný finanční ani jiný konkurenční zájem na zveřejnění. Příprava tohoto doporučení nebyla honorována.

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Albert Urwyler, Anaesthesiologist, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

Albert.Urwyler@usb.ch

Henry Rosenberg, Malignant Hyperthermia Association of the USA, Sherburne, NY, USA

henryrosenberg@yahoo.com

Prohlášení: Recenzenti neměli žádný finanční ani jiný prospěch z provedení recenze.

Toto doporučení bylo přeloženo do českého jazyka:

Překladatel:

Martina Klincová, anesteziolog, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

klincova.martina@smi.cz

Editoři českého překladu:

Martina Kosinová, **Martin Vavřina**, **Martina Klincová**, **Petr Štourač**, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika, **Olga Smékalová**, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni, Plzeň, Česká republika

Záštita překladu do českého jazyka:

<https://www.csarim.cz/>

<https://www.akutne.cz/>