

Klinicko-genetická heterogenita dopa-responzívnej dystónie

MUDr. Ján Nespál

Neurologické oddelenie, Nemocnica Zvolen, a. s., Zvolen

Dopa-responzívna dystónia, patriaca medzi dystónia-plus syndrómy, je zriedkavé neurometabolické ochorenie spôsobené alteráciou biosyntézy dopamínu, prevažne mutáciou v géne pre GTP-cyklohydrolázu I. Charakterizuje ju dystonická chôdza so skorým počiatkom a častou generalizáciou, parkinsonizmus, diurnálna fluktuácia príznakov a vynikajúca dlhotrvajúca odpoveď na levodopu bez chronických motorických komplikácií liečby. Ochorenie je geneticky heterogénne, preto sú klinické prejavy často atypické. Príkladom toho je kazuistika pacientky a jej dcéry s detegovanou novou mutáciou v géne pre GTP-cyklohydrolázu I.

Kľúčové slová: dopa-responzívna dystónia, dystónia, genetika, DRD-plus, kazuistika.

Clinical and genetic heterogeneity of dopa-responsive dystonia

Dopa-responsive dystonia, one of the dystonia-plus syndromes, is a rare neurometabolic disorder caused by alteration of dopamine biosynthesis, mainly by mutation in GTP-cyclohydrolase I. gene. It is characterised by early onset dystonic gait with frequent generalisation, parkinsonism, diurnal fluctuation of the symptoms and excellent long-term levodopa-responsiveness without chronic motor complications of levodopa therapy. The disorder is genetically heterogeneous and therefore clinically often atypical. As an example it is presented a case report of the patient and her daughter detected with a new mutation in GTP-cyclohydrolase I. gene.

Key words: dopa-responsive dystonia, dystonia, genetics, DRD-plus, case report.



videozáznam ke kazuistice na

www.neurologiepropraxi.cz

Úvod

V 70. rokoch minulého storočia sa v japonskej odbornej literatúre objavili zmienky o syndróme nazvanom „hereditárne progresívne ochorenie bazálnych ganglií s výraznými fluktuáciami“, ktorým Segawa u dvoch sesterníc označil poruchu chôdze spôsobenú dystóniou nohy s významnou diurnálnou fluktuáciou (Segawa et al., 1972; Segawa et al., 1976). Dnes sa po ňom nazýva Segawovou chorobou, avšak pre nápadný terapeutický efekt levodopy ju poznáme častejšie pod označením dopa-responzívna dystónia (DRD). Patrí medzi dystónia-plus syndrómy a po odhalení jej genetickej podstaty sa zaraďuje do skupiny DYT dystónií, s označením DYT 5. Jej hlavným prejavom je dystónia s počiatkom väčšinou na nohe so vznikom v skorom detstve (priemerne okolo 6. roku), alebo menej často v adolescencii, či v skorej dospelosti, variabilne vyjadrené prejavy parkinsonizmu, diurnálna fluktuácia symptómov so zvýraznením po fy-

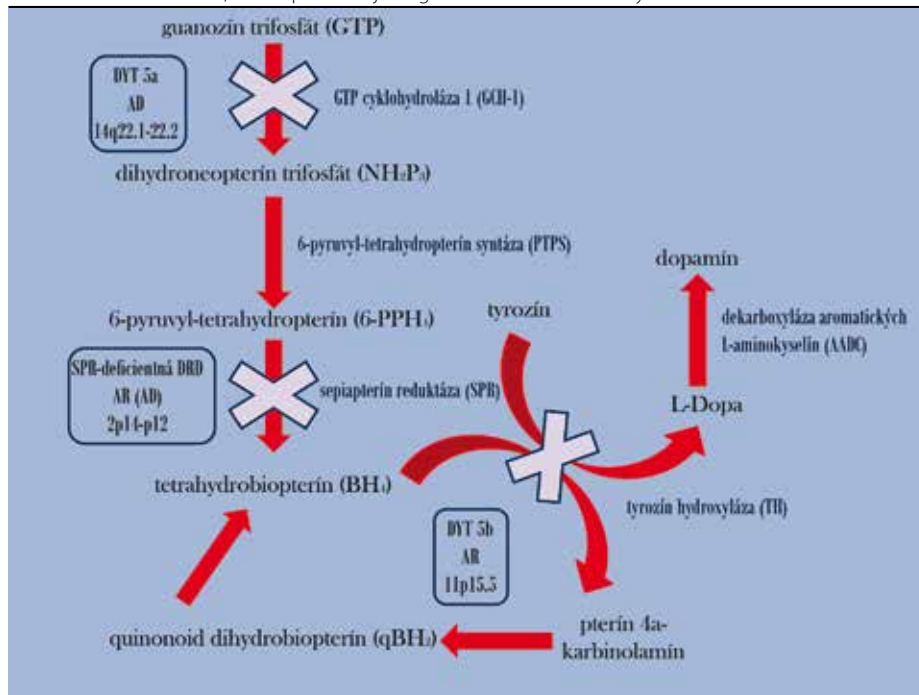
zickej námahe (najčastejšie pri chôdzi) alebo počas dňa, a nakoniec dramatická a dlhodobá pozitívna terapeutická odpoveď na väčšinou nízke dávky levodopy bez vzniku wearing-off fenoménu a levodopou-indukovaných dyskínéz (Segawa et al., 1993; Nygaard et al., 1993; Furukawa et al., 2005).

DRD je typická autozomálne dominantným typom dedičnosti s inkompletnou penetranciou, pričom ženské pohlavie je postihnuté 2- až 6-krát častejšie než mužské (Segawa et al., 1993; Nygaard et al., 1993; Nygaard et al., 1988). Kauzálny gén DYT 5 sa nachádza na 14q chromozóme a kóduje GTP cyklohydrolázu I. (GCH1), enzým katalyzujúci prvý krok syntézy tetrahydrobiopterínu (BH4), kofaktoru tyrozín-hydroxylázy (TH) – enzýmu potrebného na vznik dopamínu (Gasser et al., 2007). Výsledkom tejto mutácie je spomínaný typický fenotyp DRD. Pri mutácii v géne pre TH na chromozóme 11p vzniká DRD s autozomálne recesívnou dedičnosťou a ťažším fenotypom (axiálna

hypotónia, hypomímia, ptóza, okulogyrne krízy). Mutácia na chromozóme 2p v géne pre sepiapterín reductázu (SPR), enzým dôležitý v konečnej fáze vzniku BH4, spôsobuje progresívnu psychomotorickú retardáciu, dystóniu, deficienciu serotonínu a abnormality pterínu v likvore (Bräutigam et al., 1999; Bonafe et al., 2001). Metabolickú dráhu biosyntézy dopamínu vo vzťahu k DRD zobrazuje schematicky obrázok 1.

Symptómy DRD zvyčajne začínajú v prvej, menej často v druhej dekáde. Najčastejším iniciálnym príznakom je dystonická postúra jednej, prevažne dolnej končatiny. Noha má tendenciu byť v plantárnej flexii a inverzii. S progresiou ochorenia dochádza ku kontralaterálnemu šíreniu dystónie. Zriedkavejšie býva prvým príznakom dystónia hornej končatiny alebo krku. Na postihnutých končatinách je často prítomný variabilný stupeň rigidity a bradykinézy. Asi 20% pacientov má tremor, prevažne posturálny. Pacienti môžu mať hyperreflexiu šlachovo-okos-

Obrázok 1. Metabolická dráha biosyntézy dopamínu vo vzťahu k DRD. Hlavné enzymatické defekty sú znázornené krížikom, k nim prislúchajúce genetické charakteristiky DRD sú v rámci



AD – autozómálne dominantná dedičnosť; AR – autozómálne recesívna dedičnosť

Obrázok 2. Dystonická postúra nôh s asymetrickým vyjadrením viac vľavo u matky (vľavo) a jej dcéry (vpravo). U matky na ľavej dolnej končatine naznačený striatálny palec



ticových reflexov a intermitentne prítomnú extenčnú plantárnu odpoveď – takzvaný striatálny palec (elektromagnetická stimulácia motorického kortexu ozrejmuje jeho „extrapyramídovú“, nie pyramídovú genézu) (Donaldson et al., 2012; Müller et al., 1989). Prejavy parkinsonizmu sa vyvinú v priebehu ochorenia u 60% pacientov. V prípade neskoršieho vzniku ochorenia predominujú pred dystonickými (Nygaard et al., 1990). Charakteristickým príznakom DRD je diurnálne

kolísanie intenzity príznakov, pri ktorom je stav pacienta po nočnom spánku značne zmiernený, dokonca môže byť pacient bez akýchkoľvek ťažkostí. U štvrtiny pacientov sa však diurnálna variácia vôbec nevyskytuje (Nygaard et al., 1988). Neliečená DRD u väčšiny pacientov po približne desiatich rokoch progreduje do ťažkej generalizovanej dystónie (Donaldson et al., 2012).

Diferenciálno-diagnosticky je potrebné vylúčiť idiopatickú torznú dystóniu, detskú moz-

govú obrnu, hereditárnu spastickú paraparézu, Wilsonovu chorobu alebo PKAN (neurodegenerácia asociovaná s pantotenát-kinázou). Mätúca môže byť podobnosť s early-onset Parkinsonovou chorobou s vynikajúcou odpoveďou na levodopu, často diurnálnou variáciou príznakov (sleep benefit) a dystonickým počiatkom na dolnej končatine. Kritickým rozdielom je prítomnosť chronických motorických komplikácií v prípade Parkinsonovej choroby, na rozdiel od DRD, pri ktorej sa wearing-off fenomén a levodopu-indukované dyskinézy napriek dlhodobej liečbe optimálnymi dávkami levodopy väčšinou nevyskytujú (Furukawa et al., 2005). Pacienti síce môžu mať prechodné dyskinézy pri iniciácii liečby, tie však po redukcii dávky miznú a pri ďalšej pomalejšej eskalácii sa už nevyskytujú (Segawa et al., 1993; Nygaard et al., 1993). Vzhľadom na neprítomnosť degenerácie nigralných buniek a normálny počet dopamínových transportérov pri DRD na rozdiel od Parkinsonovej choroby je zobrazenie dopamínových transportérov metódou SPECT pri DRD normálne (Jeon, 1997).

Hoci sa v literatúre nachádzajú zmienky o možnej účinnosti bromokriptínu, anticholinergík, karbamazepínu či amitryptilínu v liečbe DRD, prvou voľbou je, samozrejme, levodopa. Jej účinok je väčšinou dlhodobý a počas jej chronického užívania sa zvyčajne vážne komplikácie, okrem už spomenutých poliekových prevažne choreatických dyskinéz, nevyskytujú. Optimálne dávky sú typicky nižšie oproti dávkam, ktoré sa používajú pri liečbe Parkinsonovej choroby – zvyčajne medzi 10 – 25 mg/kg/deň, pričom pri kombinácii s inhibítorom dopa-dekarboxylázy sú ešte nižšie (úvodná denná dávka 50 – 100 mg). Dávka by sa mala eskalovať podľa efektu, pričom z praktického hľadiska by sme mali pacienta považovať za non-responzívneho, ak je počas 3 mesiacov pri dennej dávke 600 mg levodopy klinická odpoveď negatívna (Donaldson et al., 2012).

Kazuistika

Prezentujeme 46-ročnú pacientku vyšetrovanú pre suspektný polyneuropatický syndróm dolných končatín s akroparestéziami (intenzívnejšími najmä k večeru) a progredujúcimi ťažkosťami pri dlhšej chôdzi, ktoré sa začali objavovať približne od 15. roku života (spočiatku nemohla nosiť topánky na vysokom podpätku, neskôr začala odierať obuv pri chôdzi). V anamnéze v roku 2011 totálna strumektómia pre tyreotoxikózu (aktuálne terapia levotyroxínom), apendektómia a neurastenické rysy osobnosti. V objektívnom

Tabuľka 1. Klinické charakteristiky typickej DRD (upravené podľa Furukawa et al., 2005)

Klinické charakteristiky klasickej DRD	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Manifestácia priemerne v 6. roku ■ Predominancia u žien ■ Porucha chôdze s dystóniou nohy ■ Progresia s generalizáciou dystónie ■ Hyperreflexia dolných končatín, striatálny palec 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prejavy parkinsonizmu (tras je posturálny!) ■ Diurnálna fluktuácia príznakov ■ Výrazná a dlhotrvajúca odpoveď na L-DOPA ■ Absencia motorických komplikácií optimálnymi dávkami L-DOPA

náleže sú prítomné iritačné pyramídové javy na ľavej dolnej končatine, pes cavus bilaterálne, paraparetická chôdza s prevahou postihnutia vľavo a diskretný blefarospazmus. Rombergova skúška je negatívna. Vzhľadom na podobnú deformitu chodidla u jej 23ročnej dcéry a pacientkinho otca (umrel ako 52ročný na bronchogénny karcinóm) pripadá do úvahy hereditárna polyneuropatia typu morbus Charcot-Marie-Tooth.

Na MRI lumbálnej chrbtice nález drobnej mediálnej protrúzie disku L5/S1. Základné biochemické vyšetrenie krvi, krvný obraz, antinukleárne protilátky, hodnoty folátu, sérológia na borélie a elektroforéza sérových proteínov sú v norme. Prítomné sú mierne zvýšené IgA antigliadínové protilátky (31,8 U/l) a mierna hypovitaminóza B12 (106 pmol/l). EMG vyšetrenie dolných končatín nedokazuje prítomnosť uvažovanej polyneuropatie, no nachádza indície na léziu centrálného motoneurónu. Pozorovaná dystonická aktivácia peroneálnej skupiny svalov obojstranne.

Vzhľadom na nález predominantne akčnej dystónie, hereditarity a cirkadiálneho charakteru ochorenia vzniká suspíciu na DRD. Diagnostický test s podaním 100 mg L-DOPA je pozitívny s objektivizáciou vymiznutia dystonického charakteru chôdze. Pri dôkladnejšom vyšetrení pacientky okrem dystonickej chôdze s prevahou postihnutia vľavo možno pozorovať ľahký intermitentný torticollis, dystóniu tretieho prsta ľavej ruky, striatálny palec na ľavej dolnej končatine, miernu rigiditu a bradykinézu na ľavostranných končatinách a klonický blefarospazmus aktivovaný rečou a chôdzou. Tremor, cerebelárne príznaky či mimovoľné pohyby nie sú prítomné. MRI mozgu zobrazuje diskretnú kortikálnu atrofiu a arachnoidálnu cystu v blízkosti vena cerebri magna. DaT-SPECT s negatívnym výsledkom z diferenciálno-diagnostického hľadiska vylučuje juvenilnú Parkinsonovu chorobu. Psychiatrické vyšetrenie nedokazuje významnejšiu psychopatológiu.

Do liečby bola nasadená levodopa v stúpajúcej dávke do 300 mg denne s výborným efektom na dystóniu, avšak zakrátko po jej nasadení pacientka začala pociťovať vnútorný nepokoj, „nervozitu“, ktorá sa dostavila vždy po užití lieku. Objektívne boli pozorované choreiformné hy-

perkinézy v tvári, na horných končatinách a trupe, menej na dolných končatinách. Levodopu si svojvoľne vysadila. Po niekoľkých týždňoch bolo znovu nasadených 50 mg v dvoch denných dávkach s opätovným objavením sa dyskínéz. Nakoniec bola levodopa nastavená na 100 mg denne v troch denných dávkach za prítomnosti akceptovateľných dyskínéz po užití lieku. Wearing-off fenomén sa u pacientky nevyskytuje. Pokus s pridaním biperidenu k levodope (4 mg denne) nebol úspešný. Genetické vyšetrenie metódou priameho sekvenovania v exóne 1 génu pre GCH-1 preukázalo doteraz v literatúre neopísanú heterozygotnú mutáciu, ktorá spôsobuje zámenu tryptofánu za predčasný stop kodón (exón 1: c159G > A, p.Trp53Ter, použitý bol predikčný software PolyPhen a MutationTaster).

V našom dispenzári je evidovaná aj pacientka dcéra, u ktorej sa podobne ako u matky v adolescencii, začala objavovať akčná dystónia ľavého predkolenia akcentovaná pri zvýšenej námahe (napríklad dlhšia túra v lese) (obrázok 2). V neurologickom náleze okrem pes cavus prítomný diskretný torticollis doprava a hyperreflexia L2/4. Ortopedická príčina deformity klenby bola vylúčená. Prakticky ihneď po nasadení nízkych dávok L-DOPA (50 mg v dvoch denných dávkach) došlo k zlepšeniu príznakov, avšak s objavením sa hyperkinéz, predovšetkým levodopou-indukovaných tikov vo faciálnej oblasti, pre ktoré liečbu svojvoľne ukončila. Výsledok genetického vyšetrenia aktuálne ešte nie je k dispozícii. Jej 25ročný brat je asymptomatický.

Diskusia

DRD svojou prevalenciou približne 1 až 5 prípadov na 1 milión obyvateľov môžeme označiť za „orphan disease“ (orpha.net). Ako už bolo spomenuté, ochorenie je determinované mutáciou v géne GCH1 kódujúcom BH4, medzikrok v metabolickej dráhe syntézy dopamínu. Väčšina jeho prípadov spadá do autozomálne dominantného typu dedičnosti s redukovanou penetranciou (označuje sa aj ako DYT5 a). Recessívne dedičný typ DRD je spôsobený mutáciou v géne pre TH (DYT5b) (Segawa et al., 1993; Gasser et al., 2007; orpha.net). Hoci je gén pre GCH1 relatívne malý (obsahuje 6 exónov a otvorený čítací rámec o veľkosti 750

bp.), zistilo sa, že je vysoko mutabilný (identifikovaných bolo už vyše 200 mutácií). Rutinné genetické testovanie spôsobom sekvenácie väčšinou dokáže odhaliť mutácie v jednom zo spomínaných šiestich exónov, avšak detekcia delécií v géne touto metódou nie je možná. Tá vyžaduje špeciálne metódy, akou je napríklad kvantitatívna real-time PCR. Prostredníctvom nich je záchyt mutácií spôsobujúcich DRD omnoho väčší. (Zirn et al., 2008; Hagenah et al., 2005; hgmd.cf.ac.uk). K DRD sa donedávna zaraďovala aj mutácia na chromozóme 14q13 s autozomálne dominantnou dedičnosťou a označením DYT 14, ktorá bola opisovaná v jednej švajčiarskej rodine. Zistilo sa však, že išlo o heterozygotné delécie v exónoch 3 až 6 GCH1 génu, preto bola DYT 14 reklasifikovaná na DYT 5 (Wider et al., 2008).

Z genotypovo-fenotypového hľadiska je DRD heterogénnou skupinou ochorení. Je definovaná selektívnym nigrostriatálnym dopaminergným deficitom, spôsobeným genetickými defektmi v metabolickej dráhe syntézy dopamínu bez odumierania nigrálnych buniek (Jeon, 1997). Z klinickej stránky je DRD takisto pestrým ochorením. Okrem toho sa v literatúre objavuje pojem DRD-plus, ktorý zahŕňa vrodené ochorenia metabolizmu dopamínu, ktoré okrem klasických prejavov DRD majú aj aditívne príznaky (ako napríklad pri mutácii v géne pre TH a SPR). Charakterizuje ich vo všeobecnosti skorší nástup ochorenia (napríklad neonatálne), ťažšie motorické postihnutie a prítomnosť nemotorických prejavov, akými je psychomotorická retardácia, iritabilita, rekurentná hypertermia, konvulzie alebo ptóza (Lee a Jeon, 2014). V rámci jednej mutácie génu pre DRD sa intrafamiliárne môže vyskytovať významná fenotypická variabilita. Spektrum príznakov tak môže variovať od klasických, akými je dystónia nohy s inverziou chodidla a poruchou chôdze alebo tremor, až po oligosymptomatické (bolesť nohy k večeru, bolesti lýtky pri cvičení, nočné kŕče, skolióza) (Grimes et al., 2002). Raritne opisovaná depresia, tiková porucha alebo cerebelárna dysfunkcia sa ukazujú skôr koincidentálnymi než atypickými prejavmi DRD (Lee a Jeon, 2014).

Naša pacientka je ďalším literárnym príkladom genetickej a fenotypovej rôznorodosti DRD. Sekvenáciou génu GCH-1 bola u nej odhalená doteraz ešte neopísaná mutácia c159G > A, p.Trp53Ter v exóne 1, ktorej klinická prezentácia sa oproti klasickým v niektorých aspektoch líši. Základnými charakteristikami DRD u našej pacientky sú: 1. adolescentný nástup a relatívne benigná povaha ochorenia; 2. klasická dystonická

postúra nohy s poruchou chôdze a iba miernymi parkinsonskými prejavmi, avšak s niektorými ďalšími netypickými príznakmi (dystónia tretieho prsta ľavej ruky, blefarospazmus); 3. rezponzivita na L-DOPA s výraznou citlivosťou a atypicky pretrvávajúcimi levodopou-indukovanými hyperkinézami pri nízkych dávkach levodopy napriek redukcii dávky.

Na záver je z praktického aspektu nutné dodať, že DRD je ochorením hoci veľmi zriedkavým, no potenciálne symptomaticky dobre liečiteľným. Okrem jej typických prejavov sa môže prejavovať aj netypicky alebo veľmi frustrne (ako v prípade našej pacientky), čím môže imitovať viaceré omnoho častejšie sa vyskytujúce ochorenia. V diferenciálno-diagnostickej fáze v sporných prípadoch poruchy chôdze s dystonickými či parkinsonskými prejavmi v skorom veku je preto potrebné vždy overiť rezponzivitu na L-DOPA. Aj v pozitívnom prípade napriek neklamným príznakom nemusí byť výsledok z genetického testovania pozitívny, čo môže byť spôsobené veľkou genetickou heterogenitou DRD (respektíve DRD-plus), vysokou mutabilitou GCH1 génu a nakoniec i metodikou testovania.

Literatúra

1. Bonafe L, Thony B, Penzien JM, Czarnecki B, Blau N. Mutations in seapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninaemia. *Am J Hum Genet.* 2001; 69: 269–277.
2. Bräutigam C, Steenbergen-Spanjers GC, Hoffman GF, Dionisi-Vici C, van den Heuvel LPWJ, Smeitink JAM, Wevers RA. Biochemical and molecular genetic characteristics of the severe form of tyrosine hydroxylase deficiency. *Clin Chem.* 1999; 45: 2073–2078.
3. Donaldson IM, Marsden CD, Schneider SA, Bhatia KP. Marsden's book of movement disorders. New York: Oxford University Press Inc.; 2012: 1552.
4. Furukawa Y, Guttman M, Kish S. Dopa-Responsive Dystonia. In: Frucht SJ, Fahn S. *Movement Disorder Emergencies. Diagnosis and Treatment.* Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2005: 209–231.
5. Gasser T, Asmus F, Kamm C. Dystonia-plus syndromes. In: Warner TT, Bressman SB. *Clinical Diagnosis and Management of Dystonia.* Informa UK Ltd: 2007: 121–130.
6. Grimes DA, Barclay CL, Duff J, Furukawa Y, Lang AE. Phenocopies in a large GCH1 mutation positive family with dopa responsive dystonia: confusing the Picture? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72: 801–804.
7. Hagenah J, Saunders-Pullman R, Hedrich K, Kabacki K, Haberman K, Wiegers K, Mohrmann K, Lohnau T, Ryamond D, Vierregge P, Nygaard T, Ozelius LJ, Bressman SB, Klein C. High mutation rate in dopa-responsive dystonia: Detection with comprehensive GCH1 screening. *Neurology.* 2005; 64: 908–911.
8. Jeon BS. Dopa-Responsive Dystonia: A syndrome of selective nigrostriatal dopaminergic deficiency. *JKMS.* 1997; 12: 269–279.
9. Kamm C. Dopa-responsive dystonia [online]. November 2013. Available from: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=255>. Accessed August 25, 2014.
10. Lee WW, Jeon BS. Clinical Spectrum of Dopa-Responsive Dystonia and Related Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14:461.
11. Müller K, Hömberg V, Lenard HG. Motor control in childhood onset dopa-responsive dystonia (Segawa syndrome). *Neuropediatrics.* 1989; 20: 185–191.
12. Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC. Dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol.* 1988; 50: 337–384.
13. Nygaard TG, Snow BJ, Fahn S, Calne DB. Dopa-responsive dystonia: clinical characteristics and definition. In: Segawa M, ed. *Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation.* New York, NY: Parthenon, 1993: 21–35.
14. Nygaard TG, Trugman JM, de Yebenes JG, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: the spectrum of clinical manifestations in a large North American family. 1990; 40: 66–69.
15. Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol.* 1976; 14: 215–233.
16. Segawa M, Nomura Y. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In: Segawa M, ed. *Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation.* New York, NY: Parthenon, 1993: 3–19.
17. Segawa M, Ohmi K, Itoh S, Aoyama M, Hayakawa H. Childhood basal ganglia disease with marked response to L-Dopa, „Hereditary progressive basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation“. *Shinryo.* 1972; 24: 667–672.
18. The Human Gene Mutation Database [online]. Available from: <<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=GCH1>>.
19. Zirn B, Steinberger D, Troidl C, Brockmann K, von der Hagen M, Feiner C, Henke L, Müller U. Frequency of GCH1 deletions in Dopa-responsive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79: 183–186.
20. Wider C, Melquist S, Hauf M, Solida A, Cobb SA, Kachergus JM, Gass J, Coon KD, Baker M, Cannon A, Stephan DA, Schorderet DF, Ghika J, Burkhard PR, Kapatos G, Hutton M, Farrer MJ, Wszolek ZK, Vingerhoets FJG. Study of a Swiss dopa-responsive dystonia family with a deletion in GCH1: redefining DYT14 as DYT5. *Neurology.* 2008; 70: 1377–1383.

Článok je prevzatý z

Neurol. praxi 2015; 16(3): 163–166

MUDr. Ján Necpál

Neurologické oddelenie,
Nemocnica Zvolen, a. s.
Kuzmányho nábrežie 28, 960 01 Zvolen
necpal.neuro@gmail.com

