

Spinálna muskulárna atrofia, diagnostické možnosti a liečba

MUDr. Patrícia Balážová, MUDr. Miriam Kolníková, PhD.

Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

Spinálna muskulárna atrofia (SMA) je spôsobená poruchou motorického neurónu v dôsledku nedostatku proteínu SMN. Až 95 % prípadov je spôsobených homozygotnou deléciou v *SMN1* géne nachádzajúcom sa v oblasti 5q13. Charakteristickým znakom ochorenia je prevažne proximálna svalová slabosť pri normálnom intelektu detí. Klasifikácia zohľadňuje vek nástupu ochorenia a maximálne dosiahnuté motorické schopnosti pacienta. V súčasnosti sa za štandard diagnostiky považuje molekulovo-genetické vyšetrenie. V roku 2017 bola pre SMA schválená prvá komerčná liečba liekom nusinersen, ktorý patrí do skupiny antisense nukleotidov. Okrem liečby je veľmi dôležitá multidisciplinárna starostlivosť a aktívna účasť pediatra prvého kontaktu, významné miesto patrí pľúcnej starostlivosti, rehabilitácii, správne načasovaniu operačného riešenia skoliózy a výžive detí.

Kľúčové slová: spinálna muskulárna atrofia, diagnostika, liečba, manažment starostlivosti

Spinal muscular atrophy diagnostic options and treatment

Spinal muscular atrophy (SMA) is a motor neuron disorder due to SMN protein deficiency. Up to 95 % of cases are caused by homozygous deletions in 5q13 region. Predominant features of the disease are proximal muscle group weakness and unimpaired intellect in affected children. SMA classification takes age of onset and maximum achieved motor skills into consideration. In 2017, nusinersen, belonging to antisense-nucleotide family, was approved as therapeutic option for SMA. Multidisciplinary healthcare, including pulmonary physiotherapy, correction of developing scoliosis, nutritional care and active involvement of paediatricians are all important parts of SMA treatment procedures.

Key words: spinal muscular atrophy, diagnostics, therapy, management

Pediatr. prax, 2019;20(6):239-242

Úvod

Spinálna muskulárna atrofia (SMA) je závažné neuromuskulárne ochorenie spôsobené mutáciou génu *SMN1*, čím dochádza k poruche tvorby SMN proteínu nevyhnutného pre prežívanie alfa motoneurónov miechy. Následne sa rozvíja progresívna, prevažne pletencová slabosť a atrofizácia svalov. Vyskytuje sa u približne 1 z 11 000 živonarodených detí. Svojím závažným priebehom u neliečených pacientov so vznikom ochorenia do 6 mesiacov spôsobuje úmrtie v dôsledku prehlbujúcej sa ventiláčnej insuficiencie.

Etiopatogenéza ochorenia

SMA spôsobuje degradácia a strata alfa motoneurónov predných miechových rohov a jadier mozgového kmeňa v dôsledku porušenej tvorby SMN proteínu. Proteín je kódovaný dvoma takmer identickými génmi *SMN1* a *SMN2*. Od roku 1995 je známe, že až 95 % prípadov SMA je spôsobených homozygotnou deléciou v *SMN1* géne nachádzajúcom sa v oblasti 5q13. Väčšina pacientov zde-

dí deléciu génu *SMN1* od svojich rodičov; v 2 % boli opísané de novo delécie v jednej z 2 alel. V 3 – 4 % možno zistiť iné mutácie génu *SMN1*, obvykle s deléciou génu *SMN1* na druhej alele. U ľudí rozoznávame dve formy SMN génu – telomerickú (*SMN1*) a centromerickú (*SMN2*) formu, ktoré sa od seba odlišujú len jedným nukleotidom (1). Záměna C>T v exóne 7 nespôsobuje zmenu aminokyseliny, avšak pri splicingu mRNA v 90 % prípadov vedie k vystrihnutiu exónu 7 z transkriptu a k tvorbe proteínu *SMNΔ7*. Výsledný proteín predstavuje nestabilný a rýchlo degradovaný produkt so zníženou funkciou (2), pričom pri malej frakcii z celkového množstva mRNA transkriptov (cca 10 %) nedochádza k strate exónu, ale k tvorbe normálneho funkčného SMN proteínu (1). Pacienti podľa veku vzniku ťažkostí majú nedostatočné množstvo funkčných kópií *SMN1* a zároveň variabilné množstvo kópií *SMN2*, ktoré do určitej miery koreluje so závažnosťou klinického obrazu pacienta.

Funkčný SMN proteín sa skladá z 294 aminokyselín a jeho prítomnosť

sa zistila v jadre a cytoplazme mnohých tkanív. Zvýšená miera exprese SMN génu sa pozoruje v tkanivách miechy, mozgu alebo v svaloch (3). V súčasnosti sa považuje za súčasť tzv. SMN komplexu, ktorý sa zúčastňuje formácie malých jadrových ribonukleoproteínov (snRNPs – small nuclear ribonucleoproteins) potrebných na spájanie pre-mRNA pri proteosyntéze buniek (4). Zatiaľ nie je úplne známe, prečo pri SMA prevažuje postihnutie práve alfa motoneurónov napriek širokej distribúcii SMN proteínu v rôznych tkanivách.

Klinický obraz ochorenia

Charakteristickým znakom SMA je prevažne proximálna svalová slabosť v kombinácii s atrofiou svalov. Dlhoročné pozorovanie pacientov so SMA umožnilo vytvorenie klasifikácie, ktorá zohľadňuje vek nástupu ochorenia a maximálne dosiahnuté motorické schopnosti pacienta (tabuľka 1). S rozšírením možností molekulárnej genetiky sa rozšírilo množstvo poznatkov o etiopatogenéze SMA.

U pacientov s najzávažnejším klinickým obrazom – **SMA typ 0** – zvyčajne nachádzame 1 kópiu génu SMN2. Novorodenci v tejto skupine SMA sa vyznačujú výraznou svalovou slabosťou a hypotóniou s možným respiračným zlyhaním. V anamnéze matky môže byť údaj o redukovanom množstve pohybov plodu. Prognóza ochorenia je veľmi závažná a pacienti sa zvyčajne nedožívajú 6 mesiacov života (5).

SMA typ I (Werdnig-Hoffmanova choroba) je charakterizovaný svalovou slabosťou a hypotóniou, ktorá sa zvyčajne objavuje do 6. mesiaca života. Motorický vývoj dieťaťa je výrazne oneskorený – slabé šijové svalstvo s nedostatočnou kontrolou držania hlavy, neschopnosť samostatného sedu. Vzhľadom na dominujúcu hypotóniu možno pozorovať typickú žabiú postúru nôh. V neurologickom náleze sú okrem hypotónie prítomné hypo- až areflexie šľachovo-okosticových reflexov a fascikulácie jazyka. Ochorenie nie je sprevádzané znížením intelektu (1). U pacientov najčastejšie nachádzame 2 alebo 3 kópie génu SMN2 (6).

Pacienti so **SMA typ II** sú obvyčajne schopní samostatného sedu, avšak nie chôdze bez opory. Okrem hypotónie a svalovej slabosti sa v tejto skupine stretávame s početnými muskuloskeletálnymi komplikáciami, ako sú progresívna skolióza, početné kĺbové kontraktúry alebo rozvoj ankylózy mandibuly. Na rozvoji reštrikčnej ventilačnej poruchy sa podieľa postupne progredujúca skolióza v kombinácii so slabosťou interkostálnych svalov (1). Typ II je zvyčajne asociovaný s 3 kópiami SMN2 génu (6).

Klinický obraz sa pri **SMA typu III** (Kugelberg-Welanderova choroba) rozvíja obvyčajne po 18. mesiaci života, sprevádzaný stratou samostatnej chôdze. V porovnaní so SMA typ II sú zriedkavejšie komorbidity respiračného a muskuloskeletálneho systému. Prognóza ochorenia je priaznivejšia a pacienti nemajú skrátené prežívanie (7). Obvyčajne nachádzame aspoň 3 kópie SMN2 génu (6).

SMA typ IV sa prejavuje v dospelom veku, s veľkou variabilitou symptómov do značnej miery podobných ako pri SMA typ III. Pacienti majú viac ako 4 kópie SMN2 génu, čo vysvetľuje miernejší fenotyp ochorenia (1).

Tabuľka 1. Klasifikácia spinálnej muskulárnej atrofie (Ross et al., 2019; Arnold, 2015)

	Vek nástupu ťažkostí	Typické množstvo kópií SMN2	Výskyt	Dosiahnuté motorické maximum	Prirodzený vek dožitia
SMA typ 0	prenatálne/pôrod	0 – 1	< 5 %	ležiaci, neschopný samostatného sedu	neonatálne obdobie
SMA typ I (Werdnig-Hoffmanova choroba)	0 – 6 mesiac	1, 2, 3	~ 45 %	neschopný samostatného sedu	< 2 rokov
SMA typ II (Dubowitzova choroba)	6 – 18 mesiac	2, 3, 4	~ 20 %	schopný samostatného sedu, nedokáže chodiť bez pomoci	> 2 roky
SMA typ III (Kugelberg-Welanderova choroba)	> 18 mesiac	3, 4	~ 30 %	dočasná schopnosť samostatného postoja a chôdze	normálny vek dožitia
SMA typ IV	> 21 rok	≥ 4	< 5 %	klinický nástup ochorenia v dospelosti (pri počte SMN2 kópií > 6 možný normálny fenotyp pacienta)	normálny vek dožitia

Vzhľadom na predĺžené prežívanie pacientov sú pozorované komorbidity iných orgánových sústav, ako napr. srdcové arytmie, abnormálny glukózový metabolizmus alebo znížené množstvo minerálnych látok v kostiach. Táto skutočnosť naznačuje ovplyvnenie iných tkanív nízkymi hladinami SMN proteínu (8).

Diagnostika

Na základe anamnézy a klinického obrazu pacienta možno vysloviť podozrenie na diagnózu SMA. V laboratórnych parametroch v niektorých prípadoch nachádzame miernu eleváciu kreatínkinázy (CK), zvyčajne však nie viac ako 5-násobok referenčnej normy (9).

V súčasnosti sa za štandard diagnostiky považuje molekulovo-genetické vyšetrenie metódou MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification), ktoré je schopné pomerne rýchlo stanoviť počet kópií SMN1 génu. Test dosahuje 95 % senzitivitu a takmer 100 % špecifitu. V prípade nálezu 1 kópie SMN1 génu je potrebné doplniť sekvenovanie existujúcej alely s cieľom odhalenia sekundárnych kauzálnych mutácií, ako sú napr. bodové mutácie, inzercie a delécie. Sekvenčná analýza SMN1 génu je potrebná pri náleze 2 kópií SMN1 génu (negatívny výsledok MLPA testovania) u pacienta, keď naďalej pretrvávajú podozrenie na diagnózu SMA (obrázok 1).

V prípade definitívneho vylúčenia mutácie v SMN1 géne a charakteristickým

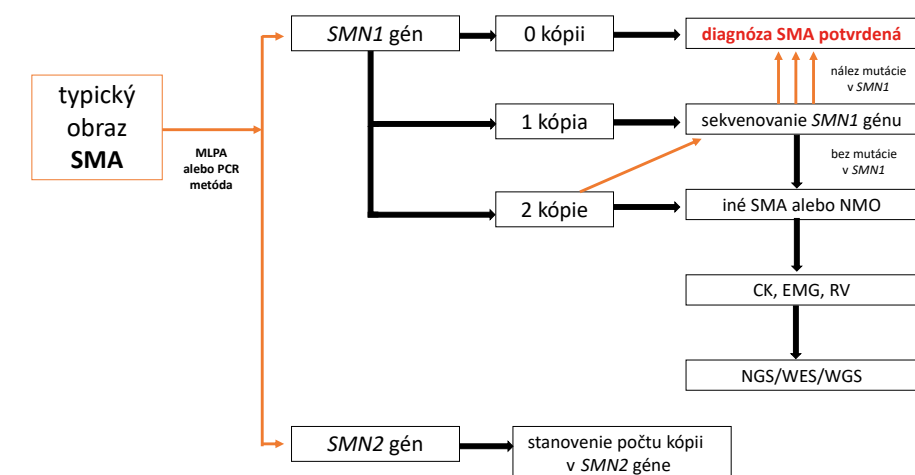
obrazom SMA sa odporúča zväziť iné ochorenia zo skupiny motor neuron disease (napr. X-viazaná spinálna muskulárna atrofia, amyotrofická laterálna skleróza, distálna forma SMA) (10).

Využitie elektromyografického vyšetrenia (EMG) je vhodné najmä v atypických prípadoch a non-5q asociovaných SMA na demonštrovanie neurogénneho nálezu. V kondukčných štúdiách môžeme pozorovať zníženie CMAP (compound muscle action potential – sumačný svalový akčný potenciál) a zvyčajne nie sú známky poškodenia senzitivných nervov. V ihlovom EMG býva prítomná abnormálna spontánna aktivita (fibrilácie, pozitívne ostré vlny a fascikulácie), predĺžený čas trvania a amplitúda jednotlivých motorických akčných potenciálov (MUAP – motor unit action potentials). Svalová biopsia sa pre svoju invazivitu v súčasnosti presunula do úzadia diagnostiky SMA a použitie je vyhradené pre špecifické prípady (11).

Terapia

Neustály výskum zacielený na liečbu ochorenia vedie k vzniku nových liečebných možností, ktoré sa zameriavajú predovšetkým na zvýšenie expresie funkčného SMN proteínu. Prvou zo skúšaných možností bola liečba umožňujúca **modifikáciu splicingu SMN2 génu** a tvorbu väčšieho množstva funkčného SMN proteínu. Do úvahy prichádzajú liečivá zo skupiny tzv. malých molekúl (tzv. small molecule therapy) a liečivá

Obrázok 1. Diagnostický algoritmus spinálnej muskulárnej atrofie (Mercuri et al., 2018)



SMN1 – survival motor neuron 1, SMN2 – survival motor neuron 2, EMG – elektromyografia, NMO – neuromuskulárne ochorenia, RV – rýchlosti vedenia, NGS – next generation sequencing, WES – whole exome sequencing, WGS – whole genome sequencing

zo skupiny syntetických antisense oligonukleotidov (tzv. RNA-based therapy).

- V liečbe pomocou tzv. malých molekúl sa zvažovali napr. inhibitory histón-deacetylázy, ku ktorým patrí kyselina valproová, sodium butyrát, fenylbutyrát alebo trichostatin A. Napriek sľubným výsledkom zo štúdií na zvieracích modeloch sa táto liečba v ďalších klinických štúdiách neosvedčila (12). Aktuálne prebiehajú humánne štúdie s ďalšími predstaviteľmi tejto skupiny – risdiplam a branaplam (13).
- **Syntetické antisense oligonukleotidy (ASO)** predstavujú ďalšiu možnosť ovplyvnenia splicingu SMN2 génu. Ide o RNA molekuly, ktoré sa komplementárne viažu na cieľový intrón alebo exón (1). V roku 2017 americká Správa potravín a liečiv (FDA) a Európska lieková agentúra (EMA) schválili nusinersen, patriaci do skupiny antisense oligonukleotidov, na liečbu všetkých typov SMA. Po naviazaní na špecifické miesto pre-mRNA v géne SMN2 zabráňuje vylúčeniu exónu 7, a tak zvyšuje produkciu plne funkčného SMN proteínu (14). Nusinersen je aplikovaný intratékálne priamo do mozgovno-miechového moku vzhľadom na jeho nedostatočný prienik cez hematoencefalitickú bariéru (15). Od augusta roku 2018 je liečba možná aj na Slovensku. V súčasnosti je to jediný komerčne dostupný liek indikovaný pre pacientov s typom SMA I, II a IIIa. Podľa kli-

nických štúdií aj prvých výsledkov je liečba efektívna a prejavuje sa zlepšením hybnosti pacienta aj ventilačných parametrov. Nusinersen mení prirodzený priebeh ochorenia a deti dosahujú motorické vývojové míľniky, ktoré by pri prirodzenom priebehu choroby nedosiahli.

Ďalšou liečebnou možnosťou je **génová terapia** s cieľom nahradiť porušený SMN1 gén kópiou správne pracujúceho génu dopraveného pomocou vírusového vektora. V máji 2019 FDA schválila na liečbu SMA pacientov vo veku do 2 rokov intravenózne aplikovaný preparát onasemnogene abeparvovec, ktorý využíva adeno-asociovaný vírusový vektor na začlenenie kópie SMN1 génu (16). Liečba je v legislatívnej príprave EMA.

Vo fáze výskumu je aj **využitie látok na zlepšenie funkcie svalovej hmoty** – medzi najvýznamnejšie z nich radíme reldesemtiv – inhibitor myostatínu (16), a FSTA (fast skeletal muscle troponin activators) (17).

Manažment SMA pacienta

Napriek skutočnosti, že diagnóza spinálnej muskulárnej atrofie patrí primárne do rúk neurológa, vzhľadom na početné pridružené komorbidity tejto skupiny pacientov je potrebný multidisciplinárny manažment. S narastajúcimi možnosťami liečby a predlžovania života sa zároveň detskí pacienti presunú z pediatrických špecia-

lizovaných ambulancií na pracoviská pre dospelých. Tým bude narastať potreba edukácie zdravotníckych pracovníkov o ochorení, s ktorým sa doteraz stretávali zriedkavo.

Pneumologická starostlivosť

Respiračné zlyhanie predstavuje najčastejšiu príčinu smrti u detí s diagnózou SMA typu I a II, čo naznačuje význam pravidelného monitorovania týchto pacientov. Pomerne v skorom štádiu ochorenia dochádza k rozvoju výraznej slabosti respiračných svalov s relatívnym ušetrením bránice (1). Sledovanie SMA pacienta zahŕňa pravidelné monitorovanie klinického stavu pacienta, krvných plynov a indikáciu polysomnografie, v prípade čo i len minimálneho podozrenia na nočnú hypoventiláciu. Cieľom tohto aktívneho prístupu je skorá indikácia neinvazívnej pľúcnej ventilácie (NIV). U pacientov s výraznou slabosťou respiračných svalov sa stretávame s nedostatočne efektívnym kašľom, ktorý vedie k zvýšeniu rizika aspirácie a vzniku rekurentných pľúcnych infekcií. Na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest máme k dispozícii techniky dychovej rehabilitácie a prístrojovú podporu vo forme tzv. kašľacieho asistenta (Cough Assist) (18).

Rehabilitačná starostlivosť

Pravidelná rehabilitácia u všetkých SMA pacientov dokáže do istej miery ovplyvniť progresiu ochorenia s cieľom predchádzať vzniku kontraktúr, progresii skoliózy a u starších detí aj excesívnemu prírastku na hmotnosti (19). Význam majú techniky zamerané na strečing, polohovanie s využitím ortéz a program cvičenia s fyzioterapeutom zaškoleným na rehabilitáciu nervovosvalových ochorení.

Ortopedická starostlivosť

U SMA pacientov sú prítomné početné komplikácie muskuloskeletálneho systému. Predovšetkým ide o kontraktúry v dôsledku limitovanej hybnosti a progresívnu skoliózu, ktorá sa vyskytuje u veľkej väčšiny pacientov. V prípade nedostatočnej intervencie pri liečbe skoliózy dochádza u pacientov k významným deformitám hrudníka

a vzniku reštrikčnej ventilačnej poruchy. Operačná liečba pacientov sa odporúča od 4. roku veku. Ďalším problémom u SMA pacientov sú často pozorované fraktúry vznikajúce v dôsledku kombinácie nízkych sérových hladín vitamínu D a rozvíjajúcej sa osteoporózy (19).

Nutričná starostlivosť a imunizácia

U pacientov sú často prítomné ťažkosti s prehĺtaním, udrжанím hmotnosti (riziko malnutricie/obezity) a dysfunkcia gastrointestinálneho systému vo forme gastroezofágového refluxu alebo obštipácie. V prípade obštipácie odporúčame adekvátnu hydratáciu, používanie probiotík a zvýšenie množstva vlákniny v strave (18).

Vzhľadom na širokú distribúciu SMN proteínu v ľudskom organizme a dlhšie prežívanie pacientov sa dostáva do pozornosti dysfunkcia iných orgánových sústav. V poslednom období pribúdajú dôkazy o možných metabolických abnormalitách u SMA pacientov, ako napr. metabolická acidóza, abnormálny lipidový metabolizmus alebo hyperglykémia. SMN proteín zohráva špecifickú úlohu v kostnom metabolizme, čo sa u SMA pacientov prejavilo vyššou incidenciou osteoporózy a fraktúr. V indikovaných prípadoch je preto vhodné začať suplementáciu vitamínom D a kalcium, resp. liečbu bisfosfonátmi.

Pre možné ohrozenie pacientov respiračným zlyhaním sa odporúča aktívna imunizácia proti chrípke a pneumokokovým infekciám (18).

Záver

Spinálna muskulárna atrofia sa stáva liečiteľným neuromuskulárnym

ochorením. Veľmi dôležitá je včasná diagnostika pacientov. Deti do 6 mesiacov s hypotonickým syndrómom a primeraným mentálnym vývojom potrebujú urgentné neurologické vyšetrenie, pri ktorom detský neurológ stanoví podozrenie na SMA (zvlášť SMA typ I). Následne je odoslaná krv dieťaťa na genetickú analýzu (deti s podozrením na ochorenie sú vyšetřované prednostne) a v ideálnych podmienkach je diagnóza známa v priebehu týždňa. Organizácia starostlivosti o deti so SMA na Slovensku prebieha v troch centrách (Klinika detskej neurológie LF UK, Bratislava; Neurologické oddelenie DFN, Košice; II. detská klinika SZU, Banská Bystrica), do ktorých je treba odoslať pacienta na ďalšie vyšetřovanie a indikáciu liečby. Do konca roku 2019 sa liečilo a bolo na liečbu indikovaných spolu 34 detí. Efekt liečby je najlepší pri včasnom podávaní, preto je rýchle rozpoznanie ochorenia pre deti najdôležitejším momentom.

Literatúra

1. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33(4):831-46.
2. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):157-67.
3. Liu Q, Dreyfuss G. A novel nuclear structure containing the survival of motor neurons protein. *EMBO J*. 1996;15(14):3555-65.
4. Liu Q, Fischer U, Wang F, et al. The spinal muscular atrophy disease gene product, SMN, and its associated protein SIP1 are in a complex with spliceosomal snRNP proteins. *Cell*. 1997;90:1013-1021.
5. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol*. 1999;3(2):49-51.
6. Prior TW, Krainer AR, Hua Y, Swoboda KJ, Snyder PC, Bridgeman SJ, Burghes AH, Kissel JT. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene. *Am J Hum Genet*. 2009;85(3):408-13.
7. Zerres K, et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscu-

- lar atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci*. 1997;146(1):67-72.
8. Ross F, Kwon JM. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *NeuroReviews*. 2019;20(8):e437-e451.
9. Haberlová J, Slabá A, Hedvičáková P, Doušová T. Spinální svalové atrofie – diagnostika, léčba, výzkum. *Neurol. praxi*. 2016;17(6):349-353.
10. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;2:671.
11. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):157-167.
12. Chuang DM, Leng Y, Marinova Z, Kim HJ, Chiu CT. Multiple roles of HDAC inhibition in neurodegenerative conditions. *Trends Neurosci*. 2009;32(11):591-601.
13. Neil EE, Bisaccia EK, Nusinersen: A Novel Antisense Oligonucleotide for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019;24(3):194-203.
14. Goyal N, Narayanaswami P. Making sense of antisense oligonucleotides: a narrative review. *Muscle Nerve*. 2018;57(3):356-370.
15. Dangoulouff T, Servais L. Clinical Evidence Supporting Early Treatment of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;2:1153-1161.
16. Long KK, O'Shea KM, Khairallah RJ, Howell K, Pauskin S, Chen KS, Cote SM, Webster MT, Stains JP, Treece E, Buckler A, Donovan A. Specific inhibition of myostatin activation is beneficial in mouse models of SMA therapy. *Hum Mol Genet*. 2019;28(7):1076-1089.
17. Andrews JA, Miller TM, Vijayakumar V, Stoltz R, James JK, Meng L, Wolff AA, Malik FI. CK-2127107 amplifies skeletal muscle response to nerve activation in humans. *Muscle Nerve*. 2018;57(5):729-734.
18. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(3):197-207.
19. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(2):203-115.

MUDr. Mária Kolníková, PhD.

Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
kolnikova@dfnsp.sk

