

# Nové možnosti léčby vrozených neuromuskulárních onemocnění v dětském věku

**MUDr. Jana Haberlová, Ph.D.**

Neuromuskulární centrum, Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

**Neuromuskulární onemocnění jsou onemocnění postihující periferní nerv, nervosvalový přenos či sval. Typickým projevem těchto onemocnění je progresující svalová slabost. Svou incidencí se řadí mezi vzácné nemoci. Přesto se ve svém důsledku často jedná o velmi závažná onemocnění, která vedou k výrazné invaliditě pacienta, ke ztrátě schopnosti samostatné chůze, nutnosti umělé plicní ventilace a ke zkrácení věku dožití, a to vše při plně zachovalém intelektu. V posledních letech díky pokroku především v molekulární genetice exponenciálně narůstá znalost o příčinách těchto nemocí a objevují se nové možnosti léčby. Zejména první zkušenosti s léky nové generace na principu ovlivnění transkripce a translace genů jsou velmi slibné.**

**Klíčová slova:** neuromuskulární nemoci, diagnostika, léčba, malé molekuly.

## New therapies in neuromuscular disorders in childhood

**Neuromuscular disorders are disorders affecting peripheral nerves, neuromuscular junction, and muscles. Clinically, these disorders most frequently cause progressive muscle weakness. By incidence, these disorders are rare. Nevertheless, they are very severe; they cause high invalidity, and can lead to loss of ambulation, the necessity of ventilation support, and shortening of life expectancy together with keeping normal cognition. In recent years, mostly due to the development of genetics, new knowledge about the pathogenesis has grown exponentially and new drugs have been developed. The new therapy based on modification of gene transcription and translation is very promising.**

**Key words:** neuromuscular disorders, diagnostic, therapy, small molecules.

## Základní charakteristika vrozených neuromuskulárních nemocí

Vrozená neuromuskulární onemocnění se typicky projevují svalovou slabostí, a to zejména dolních končetin. První příznaky svalové slabosti se mohou objevit v jakémkoliv věku, od novorozeneckého období až po pozdní dospělost. Příčiny svalové slabosti jsou velmi různorodé. Dle typu postižení anatomické struktury se dají rozdělit na poruchy periferních nervů, poruchy nervosvalového přenosu a onemocnění svalů. V dnešní době se však častěji používá genetické dělení, dle typu mutace v daném genu. Do dnešní doby je známo více jak 350 kauzálních genů; byly popsány všechny typy dědičnosti. Tato velká genetická heterogenita je důvodem i velké variability klinických obtíží, rychlosti progresu onemocnění a velmi rozdílných možností léčby (Laing, 2012).

## Prevalence

Vrozená neuromuskulární onemocnění (NM) jsou vzácná onemocnění. Přesný výskyt těchto nemocí v České

republice není znám. Aktuálně máme k dispozici registr čtyř nejčastějších forem vrozených nervosvalových nemocí, registr REaDY <http://ready.registry.cz/>, kde je registrováno okolo 400 dětských pacientů (Strenková et al., 2014). Pokud bychom při odhadu celkového počtu dětských pacientů s nervosvalovými onemocněními vycházeli ze zahraniční literatury, pak by v České republice mělo být řádově tisíce dětských pacientů (Norwood et al., 2009).

## Základní klinické dělení

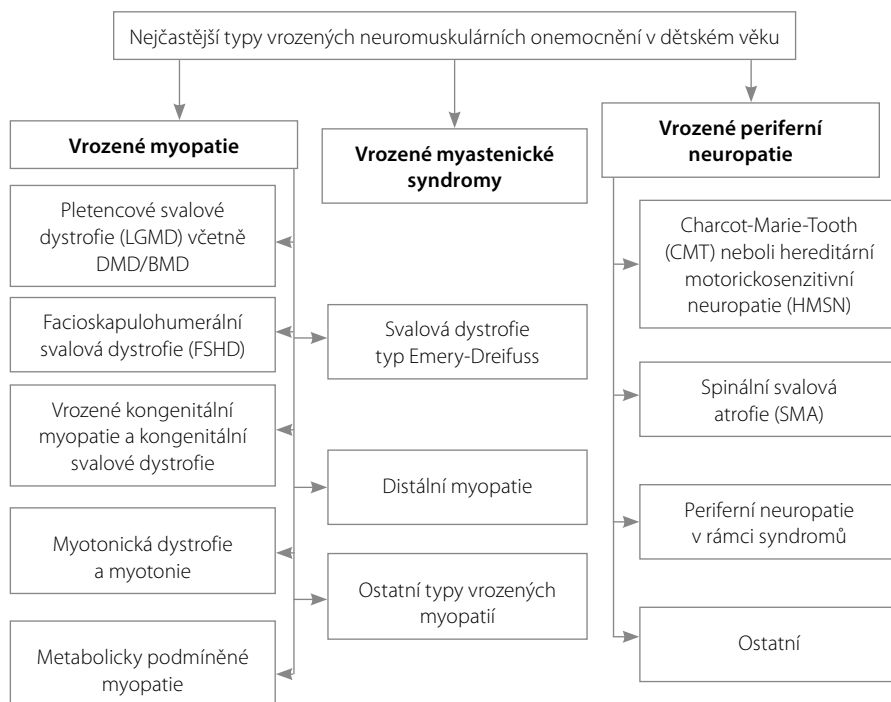
Z praktického pohledu je vhodné dělení dle patofyziologie na onemocnění periferních nervů tzv. periferní neuropatie, onemocnění nervosvalového přenosu tzv. myastenické syndromy a onemocnění svalů tzv. myopatie. Jednotlivé typy mají určitá klinická specifika. U postižení periferních nervů je svalová slabost dominantně lokalizována akrálně, často se pojí s poruchami čítí – tzn. rukavicový a punčochový typ poruchy čítí. Typickým příznakem je zde rozvoj atrofií a deformit (Ehler, 2009). U poruch nervosvalového přenosu je charakteristickým klinickým

příznakem kolísání svalové síly a vytrvalosti v závislosti na denní době či fyzické aktivitě. Kromě slabosti svalů pletenců je u poruch nervosvalového přenosu typické postižení svalů hlavových nervů – příznak ptózy, diplopie, oftalmoplegie, dysartrie a dysfagie (Jakubíková, 2010). U myopatií bývá svalová slabost nejčastěji lokalizována do oblasti pletenců dolních končetin, může být přidružena kardiomyopatie (Bednařík, 2004). Méně častým příznakem neuromuskulárních onemocnění mohou být myalgie, crampi, subjektivní pocit ztuhlosti svalů (například při myotonii), třes končetin (zejména patrný u periferních motorických neuropatií), rozvoj deformit či kontraktur, vznik skoliózy (graf 1).

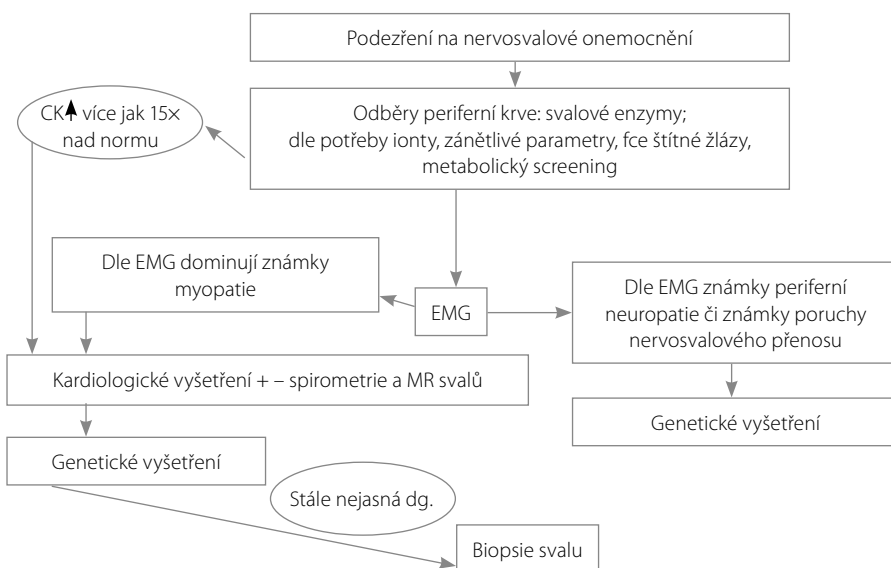
## Diagnostika

V posledních letech se zejména díky novým možnostem molekulární genetiky významně zvýšila objasňenost příčin vrozených neuromuskulárních nemocí, obecně se pohybuje okolo 80–90 % (Norwood et al., 2009). Cílem diagnostiky je přesné objasnění genetické podstaty nemoci, určení typu mutace v daném

Graf 1. Možnost léčby léky ovlivňující transkripci genů (DMD/SMA)



Graf 2. Algoritmus vyšetření u vrozených nervosvalových nemocí dětí



genů/genech. Pouze na základě takto stanovené diagnózy je možná genově specifická léčba, dále predikce průběhu nemoci, jejích rizik, je možné genetické poradenství včetně možnosti prenatální či preimplantační diagnostiky.

### Jak postupovat při diagnostice

Základem diagnostiky je přítomnost typických příznaků (viz výše), dále věk nástupu obtíží, rychlost progresu. Jelikož se jedná o geneticky podmíněná onemocnění, je důležitá rodinná anamnéza. V objektivním neurologickém

nálezu je podstatná lokalizace svalové slabosti, možné přidružené poruchy cití, dále pátráme po výskytu atrofií, deformit, kontraktur a skoliózy. Vedle svalových atrofií můžeme pozorovat i pseudohypertrofie (nahrazení svalů vazivem a tukem) či hypertrofie svalů, klinicky můžeme testovat myotonickou reakci. Typická je hypo až areflexie. Pomocným diagnostickým testem je vyšetření svalových enzymů v periferní krvi. Je však nutné mít na zřeteli, že normální hladina svalových enzymů nervosvalové onemocnění nevylučuje. Mezi další fakultativní vyšetřovací testy patří vyšetření

základních iontů, zánětlivých parametrů a funkce štítné žlázy, kardiologické vyšetření, vyšetření dechových funkcí (spirometrie), v indikovaných případech širší metabolický screening včetně testu suché kapky na m. Pompe. Při nejasném klinickém obraze je vhodné indikovat elektromyografické vyšetření (EMG), kondukční studie spolu s jehlovou EMG, které odliší periferní neuropatii od myopatie či poruchy nervosvalového přenosu. U periferních neuropatií EMG blíže specifikuje typ neuropatie, odliší primárně axonální postižení od primárně demyelinizační léze, dále může popsat i méně časté změny, např. bloky vedení, známky disperze apod. (Ehler, 2008). Následným diagnostickým krokem u dětí nad šest let věku s klinicky nejasnou myopatií je magnetická rezonance (MR) svalů. Věkový limit je zde uveden z důvodu možnosti provést MR svalů bez nutnosti celkové anestezie, u mladších dětí je možné k tomuto účelu využít sono svalů. MR svalů má nově diagnostické místo v algoritmu myopatií, neboť je známo, že některé geneticky specifické jednotky mají na MR charakteristický obraz dystrofických změn (Straub, Carlier et Mercuri, 2012). MR obraz svalů proto může zúžit počet následně testovaných genů či naopak po genetickém vyšetření může potvrdit či vyloučit kauzalitu nalezené mutace nejasného významu. Dalším diagnostickým krokem je indikace genetického vyšetření – pokud lze předem specifikovat pak vyšetření pouze jednotlivých genů, v nejasných případech využití metod sekvenování nové generace (NGS – next generation sequencing) – vyšetření panelu genů pro neuromuskulární nemoci či dokonce celoexomové či celogenomové vyšetření. Cílené genetické vyšetření nejčastějších NM genů je dostupné na více pracovištích v ČR. Panel neuromuskulárních genů je v ČR dostupný v genetické laboratoři Sekce vrozených genetických chorob FN Brno, panel CMT genů je dostupný v genetické laboratoři Kliniky dětské nemocnice FN Motol. Celogenomové a celogenomové vyšetření je prováděno na více pracovištích, a to zejména formou klinického výzkumu. Je nutné si uvědomit limity NGS, variability v počtu kopií genů či delece genu nemusí být touto metodou

**Obr. 1.** SMA typ I (první obtíže do 6. měsíce věku, dvě kopie SMN2 genu) léčba Spinrazou zahájena v deseti měsících věku, foto před léčbou a po čtyřech úvodních dávkách ve 12 měsících věku, kdy je dívka nově se schopna přetočit na břicho a zpět a v sedě udrží hlavu v ose a je krátce stabilní



zachyceny. U klinicky a geneticky nejasných případů, v případě nejasného fenotypu či nejasné kauzality nalezené mutace, je indikována svalová biopsie (graf 2).

### Léčba

Vrozená nervosvalová onemocnění jsou stále v principu kauzálně neléčitelná. Léky lze dobře ovlivnit pouze nemocí z okruhu poruch nervosvalového přenosu (Jakubíková, 2010). U ostatních onemocnění až na výjimky uvedené níže léky pouze částečně zmírňují obtíže. Avšak správně vedená symptomatická léčba i u těchto nemocí významným způsobem prodlužuje věk dožití a zvyšuje kvalitu života pacientů. Jak správně v léčbě postupovat u jednotlivých typů nemocí je již známo, neboť u většiny skupin byly již publikovány mezinárodní standardy péče (Wang et al., 2007; Bushby et al., 2010). Tak například u jedné z nejčastějších forem svalové dystrofie u Duchenneovy svalové dystrofie (DMD) se během posledních desítek let díky zlepšení symptomatické léčby (léčba kortikoidy, dechová podpora, operace skolióz) věk dožití zdvojnásobil z 15 na 30 let věku (Eagle et al., 2007).

Základem symptomatické léčby je komplexní péče lékařských i nelékařských zdravotnických odborníků, koordinovaná péče neurologa, pneumologa, kardiologa, rehabilitačního lékaře a fyzioterapeuta, ortopeda a protetika, psychologa, gastroenterologa, pedi-

ra, sociálního pracovníka, ... Jelikož se jedná o vzácná onemocnění, znalost a naplňování potřeb komplexní péče je v ČR velmi variabilní, kvalita péče je závislá na místě bydliště pacienta a mezinárodní standard péče není plošně garantován. Z tohoto důvodu v rámci Neuromuskulární sekce Neurologické společnosti JEP vznikla v ČR síť devíti Neuromuskulárních center, jednotlivá centra spolu s kontaktními osobami lze nalézt na webových stránkách sekce [www.neurmuskularni-sekce.cz](http://www.neurmuskularni-sekce.cz).

### Léky nové generace

V roce 2006 byl uveden na trh lék Myozyme, rekombinantní enzym pro léčbu Pompeho nemoci. Jednalo se o první lék pro neuromuskulární onemocnění, který významně zpomaluje progresi obtíží a v některých případech i zlepšuje klinický stav pacienta (Katzin et Amato, 2008). Novinkou posledních tří let jsou však léky nové generace, které na úrovni RNA (ribonukleové kyseliny) upravují přepis genetické informace a tím zvyšují tvorbu chybějící bílkoviny. Jedná se o léky ze skupiny tzv. léků malých molekul („small molecule drugs“), léků s nízkou molekulární hmotností (méně jak 900 daltonů). Tyto léky jsou

zatím dostupné pro Duchenneovu svalovou dystrofii (DMD) a spinální svalovou atrofii (SMA).

### Genově specifická léčba pro Duchenneovu svalovou dystrofii

Aktuálně jsou v USA či v Evropě registrovány dva léky pro Duchenneovu svalovou dystrofii – léky Translarna a Exondys 51. Lék Exondys 51 je zatím registrován pouze v USA, v EU probíhá jednání u Evropské lékové agentury (EMA), ukončení jednání se očekává v tomto roce. Lék Translarna je od roku 2014 registrován pouze v EU (Bushby et al., 2014). Jednání o registraci léku Translarna v USA stále probíhají. Pro české pacienty je standardně dostupný od roku 2016. Translarna neboli Ataluren je chemicky sloučenina oxadiazolu, která je schopna se vázat na úrovni mRNA na oblast předčasněho stopkodonu, a tím zamezit předčasnému ukončení translace, umožnit tak tvorbu sice méně stabilního přesto funkčního proteinu dystrofinu. Dle klinických studií Translarna při ročním užívání statisticky významně snižuje progresi nemoci, v testu šestiminutové chůze byl rozdíl léčené skupiny versus placebo 30 metrů. Profil nežádoucích

**Obr. 2.** Nyní již 15letý chlapec s diagnózou DMD, který je stále schopen samostatné chůze na více jak 500 metrů. Na léčbě Translarnou od 12 let, léčba z počátku v rámci klinické studie





účinků je velmi příznivý, výjimečně byly pozorovány abnormality jaterních a ledvinných funkcí. Translarna je podávána perorálně, ve třídních dávkách. Jelikož zatím nebyly provedeny klinické studie na pacientech, kteří již ztratili schopnost samostatné chůze, je lék zatím indikačně omezen pro pacienty nad pět let věku se zachovalou schopností samostatné chůze. Lék Translarna není vhodný pro všechny typy bodových mutací, je vhodný pouze pro bodové mutace DMD genu typu nonsense (nmDMD). Profil nežádoucích účinků je velmi příznivý, závažné nežádoucí účinky nebyly pozorovány, mezi časté nežádoucí účinky patří bolest hlavy a gastrointestinální obtíže. V klinických studiích byly výjimečně pozorovány asymptomatické abnormality renálních funkcí.

Obdobný princip léčby využívá i lék Exondys 51, syntetický antisense oligonukleotid (AON). Na úrovni pre-mRNA se váže na oblast exonu 51 a tím neumožní přepis tohoto exonu do mRNA, exon skipping 51. Vynecháním exonu 51, přeskočením, nedojde k poruše čtecího rámce a vzniku stopkodonu, umožní se tvorba sice méně stabilního přesto funkčního dystrofinu (Lim, Maruyama et Yokota, 2017).

Obě léčby jsou indikovány pouze na specifickou genovou mutaci (nonsense bodová mutace u Translarny a delece řešitelná přeskočením exonu 51 u Exondys 51), nejsou tedy vhodné pro všechny pacienty s DMD. Oba léky nemoc nevléčí, pouze modifikují fenotyp, teoreticky mění fenotyp Duchenne na fenotyp Becker. Jelikož se jedná o nový typ léčby, jehož vývoj trval v řádech let až desítek let, jedná se o velmi finančně náročnou léčbu. Například cena léčby Translarou se u 30 kg dítěte pohybuje okolo jednoho milionu Kč měsíčně. I přes tento fakt je léčba Translarnou v ČR hrazena všem indikovaným pacientům (obrázek 1).

Kromě dvou již registrovaných léků aktuálně u Duchenneovy svalové dystrofie probíhají desítky klinických studií experimentální léčby. Mezi velmi perspektivní patří AON pro jiný typ delece, dále zvýšení exprese utrofinu a genová terapie pomocí tzv. minidystrofinů (Scully, Pandya et Moxley, 2013).

### **Nová naděje léčby spinální svalové atrofie**

Lék Spinraza (Nusinersen) byl v květnu 2017 v Evropě registrován pro léčbu SMA s vazbou na 5. chromozom, bez rozdílu tíže fenotypu a věku pacienta. U SMA s vazbou na 5. chromozom je porucha tvorby SMN proteinu, proteinu esenciálního pro přežití motoneuronů. V 95 % případů je tato porucha tvorby dána homozygotní delecí 7. i 8. exonu SMN1 genu, v 5% bodovou mutací SMN1 genu. Standardně je SMN protein tvořen v 90% expresí SMN1 genu, v 10% expresí SMN2 genu (Lefebvre et al., 1995). Počet kopií SMN2 genu je v populaci variabilní, od 0 do 6 kopií. Bylo pospáno, že počet kopií do určité míry koreluje s tíží fenotypu SMA. Lék Spinraza je antisense oligonukleotid (AON), který se na úrovni m-RNA váže na oblast 7. exonu SMN2 genu, a tím umožní začlenění exonu 7 do transkriptu, zabrání se předčasnému ukončení translace a zvýší se tvorba SMN proteinu (Chiriboga, 2017).

Podání Spinrazy je intratékální, jsou zde čtyři nasycovací dávky v intervalu dvou a čtyř týdnů, následně je nutné opakovat aplikaci ve třech měsíčních intervalech. První zkušenosti s léčbou Nusinersenem jsou velmi příznivé. Do dnešní doby byla publikována pouze data z omezeného počtu studií (Finkel et al., 2016), většina dat byla pouze prezentována na mezinárodních konferencích a jsou částečně dostupná v lékopisu Spinrazy. Byly provedeny tři hlavní klinické studie, a to studie ENDEAR, CHERISH a NURTURE. Například ve studii ENDEAR, dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie na 120 pacientech s diagnózou SMA typ I, po roce léčby pacienti léčení Spinrazou v 51 % zaznamenali výrazné zlepšení motoriky, ve skupině placebo se žádný pacient motoricky nezlepšil; 22 % pacientů dosáhlo schopnosti držení hlavy v ose, 10 % získalo schopnost se přetáčet kolem své osy (tzv. rolling), 8% bylo schopno sedu a 1% (osm pacientů) bylo schopno stoji. Tyto výsledky ve srovnání s přirozenou progresí nemoci SMA typ I jsou velmi slibné. Efekt je jednoznačný, neboť symptomatictí pacienti se SMA typ I se neučí nové dovednosti, ale naopak ztrácejí již nabitě motorické dovednosti, 50 %

pacientů s diagnózou SMA typ I do roka věku vyžaduje dechovou podporu či umírá. Dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie CHERISH byla provedena na pacientech s diagnózou SMA typ II. I zde ve srovnání s placebem došlo k významnému zlepšení motoriky měřeno rozšířenou škálou HFMS +13 (Hammersmith function motor scale) (Main et al., 2003). Studie NURTURE byla provedena na presymptomatických pacientech s genetiky potvrzenou diagnózou SMA a počtem kopií SMN 2 genu méně či rovno 3. Po 2,5 letech léčby Spinrazou žádný z pacientů nevyžadoval dechovou podporu a šest pacientů z 20 bylo schopno samostatné chůze. Výsledky této studie jsou potvrzením nutnosti časného zahájení léčby. Obecně u všech provedených studií léčby Spinrazou určité procento pacientů na léčbu nereagovalo (podrobně viz studie výše), důvod zatím objasněn není. Tak jako u léku Translarna i u léku Spinraza je profil nežádoucích účinků velmi příznivý. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří postpunkční syndrom. Obecně u léčby AON je pozorováno zvýšené procento asymptomatické proteinurie.

Obdobně jako Translarna i lék Spinraza je finančně náročný. Cena jedné dávky se pohybuje okolo dvou milionů Kč. Vzhledem k určitému procentu non-respondentů je zde důležitá monitorace a vyhodnocení efektu léčby. Podmínky úhrady léčby v ČR jsou zatím v jednání, přesto již prvním pacientům byla úhrada léčby schválena. Podmínky úhrady se odvíjejí od současných znalostí výsledků klinických studií a s přibývajícím znalostmi se jistě budou do budoucna měnit. Aktuální podmínky úhrady jsou zveřejněny na webu Společnosti dětská neurologie ČLS JEP.

U SMA aktuálně probíhá řada dalších klinických studií experimentální léčby v různých fázích vývoje (Zanetta et al., 2014). Nadějně jsou studie s vývojem molekuly na stejném principu jako Spinraza určené ale k perorálnímu podání (dvě molekuly jsou již ve druhé a třetí fázi klinické studie) a genová terapie, která je zde již ve druhé fázi klinické studie. Zatím prezentované výsledky genové léčby u SMA jsou velmi slibné, někdy již nabitě motorické dovednosti, 50 %

teří pacienti s SMA typem I v první fázi studie byli schopni samostatné chůze.

Některé z těchto klinických studií probíhají i na pracovištích v ČR. Proto vytváříme celorepublikové registry pacientů s jednotlivými nervosvalovými onemocněními (registr REaDY viz výše). Zařazení do registru je pro pacienta zárukou, že bude o všech v České republice probíhajících klinických studiích včas informován.

Na Klinice dětské neurologie FN Motol probíhá či jsou v administrativní přípravě čtyři klinické studie experimentální léčby, které jsou vhodné pro dvě diagnózy, a to SMA a DMD. Aktuálně probíhá klinická studie experimentální léčby na principu exon skipping (exon skipping 45 a 53) u chodících DMD pacientů, následná klinická studie léčby Translarnou u DMD. V přípravě je studie pro SMA pacienty s látkou s obdobným principem léčby jako lék Nusinersen ale s výhodou perorálního podání. V administrativní přípravě je i klinická studie vhodná pro DMD pacienty se zcela novým typem kortikoidu, tzv. VPB15 neboli Vamorolon, který by měl mít ve srovnání se standardně užívaným kortikoidem Prednisonem zachovalý příznivý efekt při významně nižších nežádoucích účincích. Studie je mimo jiné zajímavá i tím, že vývoj léku je od počátku financován filantropi a granty – VISION DMD projekt. Mezi filantropi projektu hrají významnou úlohu patientské organizace. Tento typ financování, kdy se na vývoji léku podílí sami pacienti, je ve vývoji léku zcela nový.

### Závěrem

Oblast vrozených neuromuskulárních onemocnění v posledních deseti letech prochází zásadními proměnami. Významně se zlepšuje diagnostika, až v 80–90 % jsme schopni objasnit genetickou příčinu nemoci, a nově je zde dostupná léčba léky ovlivňujícími přepis

genetické informace. Klinický výzkum v této oblasti exponenciálně narůstá, velkou nadějí je genová léčba, která je již u některých typů nemocí ve 2. fázi klinických studií.

Rozvoj této oblasti dětské neurologie klade nové nároky nejen na lékaře a pacienty, ale vzhledem k finanční náročnosti nových léků i na regulační a legislativní orgány. Vzájemná spolupráce je proto extrémně důležitá. Určitým odborným garantem péče by měla být Neuromuskulární centra popsaná výše a odborné společnosti, zde zejména Společnost dětské neurologie ČLS JEP. Důležitá je i role patientských organizací.

*Publikace vznikla za podpory nadace Pohyb bez pomoci a projektu VISION DMD.*

### Literatura

1. Bednařík J. Svalové dystrofie. *Neurol. praxi*, 2004; 3: 137–114.
2. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezko J, Constantin C. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. *Lancet Neurol* 2010; 9: 77–93.
3. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, Connolly AM, Day JW, Flanigan KM, Goemans N, Jones KJ, Mercuri E, Quinlivan R, Renfro JB, Russman B, Ryan MM, Tulinius M, Voit T, Moore SA, Lee Sweeney H, Abresch RT, Coleman KL, Eagle M, Florence J, Gappmaier E, Glanzman AM, Henricson E, Barth J, Elfring GL, Reha A, Spiegel RJ, O'donnell MW, Peltz SW, McDonald CM; PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014; 50(4): 477–487.
4. Eagle M, Bourke J, Bullock R, Gibson M, Mehta J, Giddings D, Straub V, Bushby K. Managing Duchenne muscular dystrophy – the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscular Disorders* 2007; 17: 470–475.
5. Ehler E. Současné trendy v EMG. *Neurol. praxi* 2008; 9(2): 65–68.
6. Ehler E. Periferní neuropatie v ambulanci. *Neurol. praxi* 2009; 10(1): 32–36.
7. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, Yamashita M, Rigo F, Hung G, Schneider E, Norris DA, Xia S, Bennett CF, Bishop KM. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016; 388.
8. Chiriboga CA. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2017; 17: 955–962.

9. Jakubíková M. Kongenitální myastenické syndromy a myasthenia gravis dětského věku. *Neurol. praxi* 2010; 11(2): 100–103.
10. Katzin LW, Amato AA. Pompe disease: a review of the current diagnosis and treatment recommendations in the era of enzyme replacement therapy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2008; 9(4): 421–431.
11. Laing NG. Genetics of neuromuscular disorders. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2012; 49(2): 33–48.
12. Lefebvre S, Burglen L, Reboulet S, Clermont O, Burtet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M, Le Paslier D, Frézal J, Cohen D, Weissenbach J, Munnich A, Melki J. Identification and characterisation of a SMA – determining gene. *Cell* 1995; 13(80): 155–165.
13. Lim KRQ, Maruyama R, Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Design, Development and Therapy* 2017; 11: 533–545.
14. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith functional motor scale for children with spinal muscular atrophy: a scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2003; 7(4): 155–159.
15. Norwood FLM, Harling Ch, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009; 132: 3175–3186.
16. Scully MA, Pandya S, Moxley RT. Review of Phase II and Phase III clinical trials for Duchenne muscular dystrophy. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2013; 1(1): 33–46.
17. Straub V, Carlier PG, Mercuri E. TREAT-NMD workshop: Pattern recognition in genetic muscle diseases using muscle MRI 25–26 February 2011, Rome, Italy. *Neuromuscular Disorders* 2012; 22: S42–S53.
18. Strenková J, Vohánka S, Haberlová J, Junkerová J, Mazanec R, Mrázová L, Parmová O, Ridzoň P, Staněk J, Šišková D, Vondráček P, Babec P, Šnajdrová I. REaDY – český registr svalových dystrofií. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(2): 230–234.
19. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, Trella A and Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol*. 2007; 22(8): 1027–1049.
20. Zanetta Ch, Riboldi G, Nizzardo M, Simone Ch, Faravelli I, Bresolin N, Comi GP, Corti S. Molecular, genetic and stem cell-mediated therapeutic strategies for spinal muscular atrophy (SMA). *J. Cell. Mol. Med*. 2014; 18(2): 187–196.

Článek je převzatý z:  
*Neurol. praxi* 2018; 19(2): 108–113

**MUDr. Jana Haberlová Ph.D.**  
Neuromuskulární centrum,  
Klinika dětské neurologie 2. LF  
UK a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 18 Praha  
jana.haberlova@fnmotol.cz

