

Strokovni prispevek/Professional article

# KONGENITALNA MIOTONIČNA DISTROFIJA – PRIKAZ PRIMERA

## CONGENITAL MYOTONIC DYSTROPHY – CASE REPORT

David Neubauer<sup>1</sup>, Breda Šušteršič<sup>2</sup>, Darja Paro-Panjan<sup>3</sup>, Borut Peterlin<sup>3</sup>, Janez Zidar<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

<sup>2</sup> Zdravstveni dom Domžale, Mestni trg 2, 1230 Domžale

<sup>3</sup> Ginekološka klinika, Klinični center, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

<sup>4</sup> Klinični oddelek, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2001-03-27, sprejeto 2001-05-16; ZDRAV VESTN 2001; 70: 387-90

**Ključne besede:** miotonična distrofija; sindrom Steinert; kongenitalna oblika; prenatalna diagnostika

**Izveček** – Izhodišča. Miotonična distrofija je avtosomno dominantna bolezen, za katero so značilni miotonija, miopatija prečnoprogastih in gladkih mišic, čelna plešavost pri moških, katarakta, prevodne srčne motnje, intelektualne motnje in endokrinopatija. Moški imajo pogosto gonadno atrofijo in so neplodni, prizadete ženske pa morejo zanositi. V teh primerih se njihova miotonija lahko zelo poslabša, pogosti so resni zapleti med porodom. Njihovi otroci imajo po navadi najhujšo vrsto te bolezni – kongenitalno miotonično distrofijo – znaki te oblike se lahko pokažejo že pri plodu, takoj po rojstvu pa se po navadi pri novorojenčkih pokažejo znaki hude dihalne stiske. Poleg tega so za to obliko značilni še drugi klinični znaki: šibkost obraznih mišic, huda ohlapnost, težave pri hranjenju, ekvinovarus okvara stopal in umska manjrazvitost. V članku je opisan primer novorojenčice s tako obliko miotonične distrofije.

**Zaključki.** Avtorji razpravljajo o diagnostičnih možnostih in o zgodnji obravnavi v obdobju novorojenčka. Poudarjajo zlasti pomen anamnestičnih podatkov in iskanja možnih družinskih članov s pomočjo republiškega registra za živčnomišične bolnike. Pri sumu na miotonično distrofijo (ali celo potrebnih drugih družinskih članov s to boleznijo) sta za prepoznavo kongenitalne oblike pomembna tako klinična slika pri novorojenčku kot usmerjeni pregled matere. Zgodnjo diagnozo lahko potrdimo z genetsko preiskavo in staršem ponudimo možnost ustreznega genetskega svetovanja in prenatalne diagnostike pri načrtovanju prihodnjih nosečnosti.

## Uvod

Miotonična distrofija (MD) ali Curshmann-Steinert-Battenov sindrom (tudi Steinertov sindrom) je najpogostejša mišična distrofija pri odraslih. Dolgo časa so menili, da je MD zgolj bolezen odrasle dobe, danes pa vemo, da je to druga najpogostejša živčnomišična bolezen v otroštvu. Po nekaterih avtorjih (1) je razširjenost v Evropi 1:8000, v Sloveniji pa jo glede na podatke iz Registra živčnomišičnih bolnikov (RŽM) ocenjujemo na okoli 1:30.000. Deduje se avtosomno dominantno, vezano na kromosomski odsek 19q13. Moški so prizadeti neko-

**Key words:** myotonic dystrophy; Steinert's syndrome; congenital form; prenatal diagnostics

**Abstract** – Background. Myotonic dystrophy is inherited as an autosomal dominant trait. It is characterized by myotonia, myopathy of voluntary and involuntary muscles, frontal baldness in men, cardiac conduction abnormalities, cataracts, intellectual deterioration and endocrinopathy. Men with this disorder have often gonadal atrophy and infertility. On the other hand women are generally fertile. During pregnancy their myopathy worsens, often causing severe obstetrical complications. Their children may develop congenital form of the disease with signs of myopathy in utero and have great difficulties in maintaining life functions after birth, together with other characteristic signs of this form: bilateral facial weakness, severe hypotonia, feeding difficulties, talipes equinovarus and mental retardation. The authors present a female newborn with such congenital form of myotonic dystrophy.

**Conclusions.** The authors have emphasized the importance of medical history, regular updating of all the cases of neuromuscular diseases in the region and clinical characteristics for the recognition of congenital form of myotonic dystrophy because of possible prenatal diagnostics and better antenatal and postnatal care.

liko pogosteje kot ženske, začetek bolezni pa je navadno v drugem ali tretjem desetletju življenja (2). Klinično najbolj moteča značilnost bolezni so napredujoče atrofije in oslabeleost skeletnih mišic. Zaradi tega imajo odrasle osebe z miotonično distrofijo lahko tako tipičen videz, da bolezen praktično ni mogoče zamenjati z drugo. Obraz je videti razpotegnjen; vekji sta povešeni, na sencih in v čeljustih so vdrtine zaradi atrofij senčnih in žvekalnih mišic, spodnja ustnica zaradi oslabeleosti obraznih mišic visi. Ta vtis stopnjujejo še atrofije mišic obračalk glave, ki vrat na videz stanjšajo in ga podaljšajo. Na udih se najprej pojavijo atrofije in oslabeleost v distalnih mišicah.

Kasneje se lahko mišična oslabeledost razširi na vse mišične skupine, vendar je izguba zmožnosti hoje redka. Lahko se pojavijo motnje požiranja in noslajoč govor. Miotatični refleksi so ohranjeni, lahko pa oslabiljeni ali celo ugasli. Miotonija, druga glavna značilnost bolezni, je redko med bolezenskimi simptomi, skoraj vedno pa je prisotna kot bolezenski znak. Akcijsko in perkusijsko miotonijo najlažje ugotovimo v jeziku in v mišicah podlehti in tenarja.

Razen skeletnih mišic so prizadeti še številni drugi organi. Zgodaj v poteku bolezni se pojavijo motnjave leč, ki so pri starejših bolnikih lahko edini znak bolezni. Med najznačilnejšimi so motnje delovanja žlez z notranjim izločanjem, npr. spolnih žlez, žleze slinavke, ščitnice, obščitničnih žlez in hipofize. Pri moških se motnje v delovanju spolnih žlez lahko kažejo z atrofijo testisov, nižjo koncentracijo testosterona in posledično zmanjšano plodnostjo. Ženske osebe so tudi lahko manj plodne, pogosteje pa tudi spontano splavijo in imajo motnje menstruacije. Med kožnimi nenormalnostmi je najpogostejša čelna plešavost, ki se lahko pojavi že v mladostniškem obdobju, in sicer tako pri moških kot pri ženskah. V srcu so pogoste prevodne motnje. Zaradi dihalnih motenj pa se lahko pojavlja povečana zaspanost (3). Motnje v delovanju živčevja so različne. Pogoste so motnje spoznavnih sposobnosti, nekoliko redkejša pa je prizadetost perifernega živčevja in sensorinevralna naglušnost. Nekatere študije so pokazale motnje v funkciji imunskega sistema (nižje vrednosti imunoglobulinov razreda G). Prizadete so tudi gladke mišice prebavil, kar se kaže z motnjami požiranja, občasno obstipacijo, enkoprezo ter z motnjami funkcije zadnjične zapiralke in maternice. Slednja je odgovorna za pogoste obporodne zaplete.

Klinična slika je močno odvisna od starosti ob pojavu bolezni. Zgodnejši začetek pomeni težjo klinično sliko. Če je ta pod 10 let, govorimo bodisi o *kongenitalni MD* ali o *MD v zgodnjem otroštvu*. Med 10 do 50 let starosti se razvije *klasična MD*, imenovana tudi juvenilna ali odrasla, v starosti nad 50 let pa *minimalna MD* (4). Številni bolniki z MD imajo simptome že v zgodnjem otroštvu. Ker so blagi ali pa na bolezen ne pomislimo, pogosto ostanejo prezrti. Spočetka so celo menili, da je MD v glavnem ali zgolj bolezen odraslih. Leta 1960 pa je Vanierova iz otroške bolnišnice Great Ormond Street v Londonu prvič opisala šest otrok z MD. Temu so kasneje sledila številna druga poročila (5). MD, ki se pokaže ob rojstvu ali v zgodnjem otroštvu – Harper (5) za vse te oblike predlaga izraz kongenitalna MD – zasluži posebno pozornost. Ne samo zaradi svojstvene klinične slike in posebnosti pri zdravljenju, temveč tudi zaradi svojstvenih genetskih značilnosti. Klinični znaki in njihova pogostnost so navedeni v tabeli 1. Med nosečnostjo in pri porodu so možni številni zapleti, pri materi velikokrat pride tudi do poslabšanja bolezni. Nekatere nosečnice slabše čutijo plodove gibe, lahko pa pride do spontanih splavov, krvavitev, polihidramniona in prezgodnjih porodov. Med porodom so zapleti možni v vseh treh porodnih dobah: podaljšanje prve porodne dobe, slabo krčenje maternice v drugi porodni dobi ter nezmožnost normalnega skrčenja v zadnji porodni dobi. Po porodu lahko zaradi atonije maternice nastopijo obilne krvavitve. Anestetiki, mišični relaksansi in analgetiki, dani med porodom, lahko pri materi povzročijo izgubo zavesti ali celo smrt, verjetno zaradi zaviralnega vpliva na dihanje, lahko pa tudi zaradi povzročitve srčnih aritmij (6). Z zelo redkimi izjemami se otroci s kongenitalno MD rodijo prizadetim materam in ne očetom (7). Pri pregledu novorojenčka in/ali dojenčka lahko zgolj na osnovi kliničnih znakov sicer posumimo na neko obliko zgodnje živčnomišične bolezni, vendar pa je za potrditev kongenitalne MD potreben pregled matere. Z usmerjenim nevrološkim pregledom matere (preizkus na miotonijo, stisk roke, testiranje grobe moči obraznih in vratnih mišic) in z ugotovitvijo značilnih znakov z elektromiografsko preiskavo (elektromiografske značilnosti so predvsem miotonični izbruhi in miopatske spremembe potencialov moto-

ričnih enot) potrdimo diagnozo kongenitalne MD pri novorojenčku. Zavedati se moramo, da elektromiografsko (EMG) potrjene miopatske spremembe ugotovimo pri skoraj vseh odraslih bolnikih, pri otrocih s kongenitalno obliko MD pa se razvijejo šele okoli petega leta starosti. Podobno je s histološkimi nenormalnostmi v skeletni mišici, ki jih pri otrocih tudi še ni mogoče ugotoviti.

Tab. 1. *Glavne klinične značilnosti zgodnje oblike MD in odstotek pojavljanja simptomov in znakov\*.*

Tab. 1. *Major clinical characteristics of early-onset myotonic dystrophy and the percentage of appearance of these signs and symptoms\*.*

Šibkost obraznih mišic Weakness of facial muscles	85,7%
Ohlapnost Floppiness	69,8%
Motorični zaostanek Gross motor delay	64,3%
Umska manjrazvitost Mental retardation	62,7%
Težave pri hranjenju Feeding difficulties	57,1%
Ekvinovarus položaj stopal Talipes equinovarus	52,4%
Dihalna stiska Respiratory distress	47,6%

\* prirejeno po (5) / \* adapted from (5)

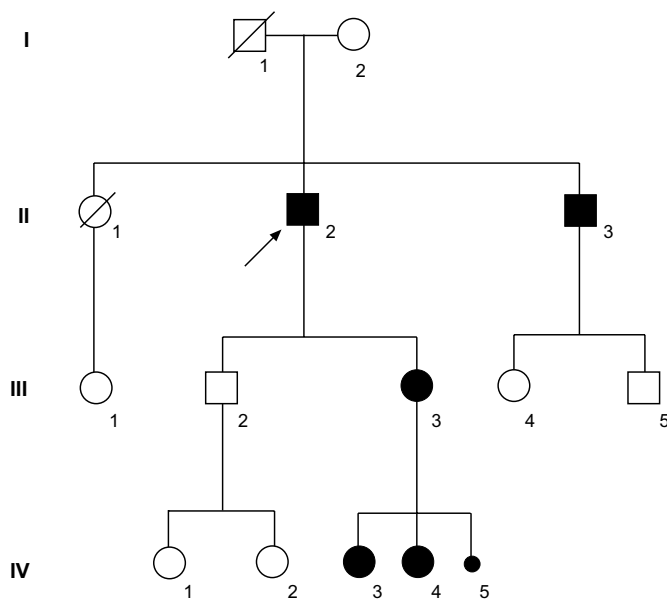
Definitivno diagnozo pa omogočajo molekularne genetske analize. MD je bila prva avtosomno dominantno dedna bolezen pri človeku, za katero so odkrili DNK genetske označevalce. Vzrok za bolezen je genetska mutacija, povezana s povečanim številom nukleotidnih ponovitev citozin-timin-gvanin (CTG) v genu za miotoninsko proteinsko kinazo na kromosomskem odseku 19q13. Število nukleotidnih ponovitev, ki je normalno pod 50, se v splošnem od ene do druge zbolele generacije povečuje. To je tudi razloga in molekularno-genetska osnova za klinično opazovani *fenomen anticipacije*, to je pojavljanja vse zgodnejših in vse hujših oblik bolezni pri vsaki naslednji generaciji (3, 5, 8). Pred rojstvom je z določitvijo števila ponovitev CTG v vzorcu horionskih resic diagnozo mogoče postaviti že v zgodnji nosečnosti, vendar pa izvid ni specifičen za napovedovanje izida in stopnjo prizadetosti. Potrditev diagnoze pa nam tako nudi možnost pravočasnega pred- (antenatalnega) in obporodnega varstva (transport »in utero«, prisotnost izkušenega neonatologa ob porodu).

Avtorji želijo s prikazom naslednjega primera opozoriti na to sicer neredko obliko živčnomišične bolezni, ki pa terja ustrezno algoritemsko diagnostiko: natančen klinični in nevrološki pregled novorojenčka, pogljobljeno in razširjeno anamnezo o možnih nosilcih bolezni v širši družini (povezava z RŽM), pregled staršev in usmerjene nevrofiziološke in genetske preiskave.

## Prikaz primera

Deklica je bila rojena ob terminu po materini drugi normalni nosečnosti. Porod je bil dokončan s carskim rezom, ker je mati ob prvem porodu doživela hudo, življenje ogrožajoče stanje, in rodila deklco, je bila ob porodu močno hipoksična (ocena po Apgarjevi je bila 1/7), vendar je bil njen kasnejši umsko-gibalni razvoj povsem normalen. Deklica se je rodila težka 3780 gramov, v dolžino je merila 55 cm, obseg glave je bil 36 cm, ocena po Apgarjevi pa 8/9/9. Plodovnica je bila čista, ocenjena gestacijska starost je bila 40 tednov. V starosti 18 ur je novorojenka dobila vročino, pojavila se je periferna bledica, nad srcem je bil slišen sistolni šum, mišični tonus pa je bil generalizirano znižan, pojavila sta se tahipneja in dispneja ter potreba po dodatku

kisika. Dihalna stiska se je začela poglobljati in deklica je potrebovala vedno večje količine kisika na masko. Kljub temu sta bila dihanje in srčni utrip pospešena. V takem stanju je bila zaradi nadaljnje diagnostike in zdravljenja premeščena na neonatalni oddelek pediatrične klinike. Pri novorojenki smo ugotovili monoton jok, odsotno obrazno mimiko, ohlapnost ob še izzivnih miotatičnih refleksih, šibko izraženo spontano gibanje, šibko izzivne neonatalne avtomatizme, težave pri hranjenju in atoničen analni sfinkter. Mati je zanikala, da bi sama ali njena prva hči imeli kakršnekoli težave, povedala pa je, da ima njen oče neko mišično bolezen. Za podatke o tem smo zaprosili pri Registru za živčnomišične bolezni Republike Slovenije (RŽM). Izkazalo se je, da ima MD dekličin dedek, verjetno pa tudi dekličina mati. Na osnovi teh podatkov smo deklici in njeni materi ter starejši sestrici odvzeli kri za molekularne genetske preiskave. Pri vseh treh so bile ugotovljene za MD značilne mutacije DNK. Rodovnik te družine je na sliki 1. Dekličino stanje se je postopoma izboljševalo: dihalna stiska je izzvenela, deklica je postajala živahnejša, mišični tonus pa se je do starosti treh tednov skoraj povsem normaliziral. Ob odpustu iz bolnišnice je še imela šibkejšo obrazno mimiko in monotonejši jok, perkusijske ali akcijske miotonije pa nismo ugotovili.



Sl. 1. Družinsko drevo: Bolezen se je pojavila v drugi generaciji (stari oče II-2 – označen s puščico), bila genetsko potrjena pri materi (III-3), pri prvi sorojenki in v našem primeru (IV-4), ena deklica, rojena kasneje, pa je bila mrtvorojena.

Fig. 1. The family pedigree: The disease appeared first in the 2<sup>nd</sup> generation (the grandfather – II-2 is indicated by an arrow), and has been genetically confirmed in the mother (III-3), in the first born female sibling and in our case (IV-4) while one female sibling born afterwards was stillborn.

Vrednosti mišičnih encimov so bile normalne, EMG je bil opravljen v starosti devet dni in ni kazal miotoničnih izbruhov. V prvih dneh življenja je imela deklica kljub infuziji glukoze nekoliko nestabilne ravni krvnega sladkorja, kasneje je bil krvni sladkor ves čas stabilen. Dolgo je persistirala hipokalcemija. Kalcij se je stabiliziral šele po rednem peroralnem dodajanju. Vrednosti parathormona in ščitničnih hormonov so bile normalne. Slikovne preiskave srca (rentgenski posnetek, ehokardiografija) so izključile možnost prirojene srčne napake, deklica je bila ves čas hospitalizacije srčno kompenzirana. Od desetega dne dalje pa je bila ob njej tudi mati, ki jo je dojila in negovala. V začetku so bile prisotne težave s hranjenjem, kasneje pa je deklica ves čas primerno pridobivala na teži. Ob kontrolnem pregledu v neonatalni ambulanti teden dni po odpustu je bila deklica neprizadeta, še vedno pa sta bila prisotna šibak in monoton jok ter šibkejša mimika obraza. Ob pregledih v starosti enega in dveh let je bil dekličin somatski in razvojni status povsem normalen in razen šibke mimike obraza ter nakazanih šotorastih ust tudi normalen nevrološki pregled.

## Razpravljanje

Z razvojem molekularne genetike smo si pridobili nove izkušnje v zvezi z MD, ki so pomembne tudi za prenatalno diagnostiko. Vzrok bolezni je v genski mutaciji ekspanzije trinukleotidnih (CTG) ponovitev v predelu gena, ki določa proteinsko kinazo (8, 9), obstajajo pa tudi take oblike, kjer ne pride do pomnožitve (ekspanzije) ponovitev teh treh nukleotid (10). MD je multisistemska bolezen s precej različno izraženo stopnjo okvar in zato z zelo pestrim spektrom oblik kliničnih slik. Najlažje oblike srečamo pri odraslih po petdesetem letu starosti in se kažejo le z minimalnimi oviranostmi, na primer zgolj s težavami pri sestopanju ali vstopanju v avtobus. Tako obliko ima v našem primeru dekličin dedek. Na drugem koncu tega spektra so kongenitalne oblike, ki se večinoma prenašajo prek mater, simptomatskih ali asimptomatskih. Seveda pa tudi v okviru kongenitalne oblike bolezni obstajajo velike razlike. Opisane so zelo hude oblike, pri katerih ne moremo z zanesljivostjo ločiti klinične slike, ki je povezana z MD, od tistih kliničnih znakov, ki so posledica težkega poroda in zapletov, ki lahko nastanejo med porodom ali takoj po njem (11). Dinamika mutacije MD je ozko povezana s fenotipsko variabilnostjo, kjer po navadi večja ekspanzija pomeni bolj hudo klinično sliko (12).

V našem primeru lahko za enkrat trdimo, da je kljub pričakovani anticipaciji (glej družinsko drevo) oblika kongenitalne MD med lažjimi, saj se za enkrat kaže le s specifičnim fenotipom obraza brez drugih jasnih parez ali drugih znakov multisistemske prizadetosti, čeprav so v zgodnjem neonatalnem obdobju nekateri od znakov in izvidov krvnih preiskav kazali na to možnost, vendar so kasneje povsem izginili. Molekularna diagnostika je v našem primeru pokazala značilno mutacijo DNK. Analiza števila nukleotidnih ponovitev je najbolj uporabljana metoda za podkrepitev klinične diagnoze, zato se v zadnjem času ob jasni anamnezi, klinični sliki in molekularno genetski potrditvi vse redkeje odločamo za mišično biopsijo in histokemijsko diagnostiko mišice, še zlasti, če se zavedamo dejstva, da je ta pri kongenitalnih oblikah lahko negativna. Tudi v našem primeru se zato za tovrstno diagnostiko nismo odločili. Molekularno-genetski testi so dovolj zanesljivi, da potem izpeljemo postopke za ocenjevanje starostnega pojavljanja bolezni, razširjenosti bolezenskih znakov po različnih organskih sistemih, anticipacije in izida bolezni. Čeprav si genotip in fenotip včasih ne ustrežata popolnoma, je po navadi nestabilna mutacija tista, ki daje biološko osnovo širokemu spektru klinične prizadetosti (9, 11, 13). Zato so tudi na osnovi števila nukleotidnih ponovitev razdelili bolnike z MD v štiri razrede: pri najlažji obliki v starostnem obdobju je od 50 do nekaj sto ponovitev, pri klasični odrasli obliki (ki jo ima najverjetneje mati naše deklice) je od nekaj sto do tisoč ponovitev, pri kongenitalni obliki pa veliko tisočev (12, 13).

## Zaključek

Pri iskanju MD sta nam še vedno v največjo oporo natančna anamneza in klinični pregled. Za potrditev diagnoze ne potrebujemo več mišične biopsije in histokemijske diagnostike, saj nam je v veliko pomoč molekularno-genetska diagnostika. Prenatalna diagnostika MD je možna že deset let in je v izredno pomoč družinam, v katerih se pojavlja MD, saj jim nudi možnost ustreznega svetovanja in odločanja pri načrtovanju družine. Če pri novorojenčku ob kliničnem pregledu posumimo na možnost MD, diagnozo najlažje potrdimo zgolj s pregledom matere (stisk roke, preizkus šibkosti obraznih in vratnih mišic) in preiskavo EMG pri materi. Pri vsakdanjem delu pri ugotavljanju in razvrščanju živčnomišičnih bolezni v zgodnjem otroštvu nam je v pomoč tudi Register živčnomišičnih bolnikov Republike Slovenije.

## Zahvala

Avtorji se zahvaljujejo mag. Nataši Teran, dipl. biol., za analizo DNK, in gospodu Nacetu Zidarju, dipl. ing., za izdelavo risbe družinskega drevesa.

## Literatura

1. Pizzuti A, Novelli G, Dallapiccola B. The hereditary myotonic syndromes. In: Cornelio F, Lanzi G, Fedrizzi E eds. Neuromuscular diseases during development. New York: John Libbey & Company Ltd., 1997: 47-56.
2. Mumenthaler M. Neurology. 3<sup>rd</sup> revised English edition. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1990: 481-2.
3. Dubowitz V. Muscle disorders in childhood. London: WB Saunders, 1995: 283-99.
4. Jennekens FGI, Tenkate LP, Visser de M, Wintzen AR. Diagnostic criteria for Duchenne and Becker muscular dystrophy and myotonic dystrophy. Neuromusc Disord 1991; 1: 389-91.
5. Harper PS. Myotonic dystrophy in infancy and childhood. In: Harper PS ed. Myotonic dystrophy, 2<sup>nd</sup> ed. Major Problems in Neurology. London: WB Saunders Company, 1989: 187-225.
6. Shore RN. Myotonic dystrophy: Hazards of pregnancy and infancy. Dev Med Child Neurol 1975; 17: 356-60.
7. Dyken PR, Harper PS. Congenital dystrophia myotonica. Neurology 1973; 23: 465-73.
8. Ashizawa T, Dubel JR, Dunne PW. Anticipation in myotonic dystrophy, II: Complex relationships between clinical findings and structure of the CTG repeat. Neurology 1992; 42: 1877-83.
9. Dallapiccola B, Capon F, Gennarelli M, Torrente I, Mingarelli R, Novelli G. Molecular prenatal diagnosis of neuromuscular disorders. In: Cornelio F, Lanzi G, Fedrizzi E eds. Neuromuscular diseases during development. New York: John Libbey & Company Ltd., 1997: 131-44.
10. Thornton CA, Griggs RC, Moxley RT. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. Ann Neurol 1994; 35: 269-72.
11. Neubauer D, Kopač Š. A case of congenital myotonic dystrophy with hydrocephalus and infantile spasms. Acta Cardiomiol 1996; 8: 107-8.
12. Novelli G, Gemarelli M, Menegazzo E et al. (CTG) triplet mutation and phenotype manifestations in myotonic dystrophy patients. Bioch Med Metab Biol 1993; 50: 85-92.
13. Novelli G, Gennarelli M, Menegazzo E, Dallapiccola B. Discordant clinical outcome in myotonic dystrophy relatives showing (CTG)<sub>n</sub> 700 repeats. Neuromusc Disord 1995; 5: 157-9.

## V tej številki so sodelovali:

asist. dr. Borut Bratanič, dr. med., specialist pediater, pediatrična klinika, KC Ljubljana  
 Rok Cesar, dr. med., specialist radiolog, Diagnostični center Medilab, Ljubljana  
 prof. dr. Andrej Debeljak, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik  
 prof. dr. Jože Drinovec, dr. med., specialist internist, Krka d.d., Ljubljana  
 asist. Damjan Eržen, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik  
 doc. dr. Matjaž Fležar, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik  
 Marijan Ivanuša, dr. med., Krka d.d., Ljubljana  
 prim. Iztok Jakša, dr. med., specialist pediater, Ljubljana  
 Saša Kadivec, univ. prof. zdr. vzg., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik  
 asist. Izidor Kern, dr. med., specialist patolog, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik  
 dr. Janko Kersnik, dr. med., specialist splošne medicine, Zdravstvena postaja Kranjska Gora  
 Ana Klanjšček, Ljubljana  
 prim. mag. Igor Koren, dr. med., specialist internist, Bolnišnica Topolšica  
 doc. dr. Mitja Košnik, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik  
 prim. mag. Aleksandra Kraut, dr. med., specialistka oftalmologinja, Očesna klinika, KC Ljubljana  
 prim. asist. Nevenka Krčevski-Škvarč, dr. med., specialistka enesteziologinja, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, Splošna bolnišnica Maribor

mag. Jože Matela, dr. med., specialist radiolog, Oddelek za nevrološke bolezni, Splošna bolnišnica Maribor  
 prof. dr. Ema Mušič, dr. med., specialistka internistka, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik  
 prof. dr. David Neubauer, dr. med., specialist pediater, Pediatrična klinika, KC Ljubljana  
 asist. Katarina Osolnik, dr. med., specialistka internistka, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik  
 mag. Darja Paro-Panjan, dr. med., specialistka pediatrija, Pediatrična klinika, KC Ljubljana  
 doc. dr. Borut Peterlin, dr. med., specialist nevrolog-genetik, Ginekološka klinika, KC Ljubljana  
 Saša Rainer, dr. med., specialist radiolog, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec  
 mr. ph. Jasna Rozman-Marčič, Krka d.d., Ljubljana  
 prof. dr. Jurij Šorli, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik  
 prof. dr. Stanislav Šuškovič, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik  
 Breda Šušteršič, dr. med., specialistka pediatrija, Zdravstveni dom Domžale  
 prim. Dragan Terzič, dr. med., specialist psihiater, Psihiatrična klinika Ljubljana  
 prim. doc. dr. Erih Tetičkovič, dr. med., specialist nevrolog, Oddelek za nevrološke bolezni, Splošna bolnišnica Maribor  
 doc. dr. Janez Zidar, dr. med., specialist nevrolog, Inštitut za klinično nefrofiziologijo, KC Ljubljana  
 asist. dr. Zvonka Zupanič-Slavec, dr. med., Inštitut za zgodovino medicine, MF Ljubljana  
 dr. Manca Žolnir-Dovč, dipl. biol., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik