

# Myasthenia gravis – souvislost s vakcinací proti chřipce

MUDr. Jana Junkerová<sup>1</sup>, MUDr. Olga Zapletalová<sup>1</sup>, MUDr. Jan Živný, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika FN Ostrava

<sup>2</sup>Ústav patologické fyziologie, 1. LF UK, Praha

Předkládáme kazuistiku muže a ženy ze staršího manželského páru, u nichž došlo k rozvoji příznaků generalizované myasthenie gravis (MG). Klinická diagnóza byla podepřena EMG nálezem a průkazem produkce protilátek proti acetylcholinovým receptorům. U obou manželů se MG klinicky manifestovala s odstupem několika týdnů po vakcinaci proti chřipce a následné viróze s febriliemi. Uvádíme možné mechanismy, které by mohly souviset se selháním imunitní tolerance a rozvojem orgánově specifické autoimunitní choroby u polymorbidních pacientů. Předpokládáme, že u obou pacientů došlo k rozvoji MG v terénu preexistující poruchy regulace na úrovni imunitního systému (hypotyreóza). Iatrogenní nebo virová stimulace obranné imunitní reakce mohla vést k deregulaci imunitní tolerance a klinické manifestaci MG. Nápadná je časová a symptomatická shoda.

**Klíčová slova:** myasthenia gravis, vakcinace, viróza.

## Myasthenia gravis – correlation with influenza vaccination

We present a case of aged married couple with generalized myasthenia gravis (MG). Clinical diagnosis was supported by EMG findings and evidence of antibody production against acetylcholin receptors. Myasthenia gravis clinically manifested several weeks after vaccination against influenza and subsequent viral infection with fever in both patients. The failure of immune tolerance and the development of organ-specific autoimmune disease emerged in polymorbid individuals. We assume that both patients developed MG on the ground of pre-existing disorders of the immune system (hypothyroidism). Iatrogenic (immunization) or viral infection resulted in the stimulation of the immune defense response which led to the deregulation of immune tolerance and clinical manifestations of MG. Noticeable is the close relation between the immunization, viral infection and development of the symptoms in both individuals.

**Key words:** myasthenia gravis, vaccinations, viral infection.

Neurol. praxi 2011; 12(5): 359–362

## Seznam zkratk:

ACHE – acetylcholinesteráza

BMI – body mass index

CMAP – sumační motorický akční potenciál

CRP – C-reaktivní protein

CT – počítačová tomografie

DM – diabetes mellitus

EMG – elektromyografie

HLA – hlavní histokompatibilní systém

MG – myasthenia gravis

MGFA – Americká nadace pro myastenii gravis

NMR – nukleární magnetická rezonance

TPO – thyreoidální peroxidáza

TSH – thyreostimulační hormon

T3 – trijodthyronin

T4 – thyroxin

## Úvod

Problematika navození autoimunitního onemocnění je velmi zajímavá a v mnoha ohledech nejasná. Uvedením okolností předcházejících rozvoji generalizované myasthenie gravis chceme na možné souvislosti upozornit. Připomínáme známé imunopatogenetické mechanismy, které se zde mohly uplatnit. Naše

klinická zkušenost poukazuje na význam základního výzkumu v oboru neuroimunologie.

## Kazuistika 1

Muž, 79 let, manžel pacientky z 2. kazuistiky, má diabetes mellitus (DM) II. typu, na dietě a perorálních antidiabetických v trvání celkově 20 let a hypotyreózu nejasné etiologie na substituční terapii. Je léčen pro hypertenzi a benigní hypertrofii prostaty. V listopadu roku 2007 je tento muž očkován proti chřipce v ordinaci praktické lékařky. S odstupem 3 týdnů se u něj rozvíjí příznaky virózy horních cest dýchacích s febriliemi, tyto řeší svépomocí doma s použitím symptomatických léků. Za další 4 týdny, během ledna 2008, dochází k rozvoji ptózy pravého víčka a divergentnímu strabizmu. Neurologem je vysloveno podezření na inkompletní parézu n. III vpravo v rámci diabetické kraniální neuropatie. Pacient je vyšetřen ambulantně s doporučením co nejlepší korekce glykemie a užíváním vitaminů skupiny B perorálně. V březnu roku 2008 dochází k progresi subjektivních potíží i neurologického nálezu. S příznaky kombinované okohybné poruchy měnlivého charakteru a intenzity během

dne, dysartrií a dysfagií, je pacient přijat k hospitalizaci na neurologické klinice.

Objektivní neurologický nález při přijetí. Asymetrická oboustranná ptóza víček, bulby nedotahují do krajních poloh v horizontálním ani vertikálním směru s dominující insuficiencí pravého bulbu nazálně a vzhůru. Gorelickův a Simpsonův test je pozitivní. U pacienta je patrná dysartrie, nazolalie a dysfagie. Mimika je symetrická s hypotonií maseterového svalstva projevující se padáním brady, patro je symetrické s obleněnou elevací a snížením dávivého reflexu. Jazyk pacienta je uložen i plazí středem, bez atrofií. Na končetinách je popsána šlachookosticová areflexie, trofika a tonus svalů horních i dolních končetin odpovídá věku pacienta. Ve všech segmentech je svalová síla stupně 5. Taxe horních i dolních končetin je normální. Pacient je plně sebeobslužný, chůze je suverénní. Je zaznamenán minimální senzitivní deficit v podobě lehkého symetrického oslabení vibračního citu na akrech dolních končetin. Není přítomna dechová insuficience. Interní fyzikální nález při přijetí je normální s přihlédnutím k věku a přidruženým onemocněním pacienta. BMI 26,5.

Pracovní diagnóza při přijetí k hospitalizaci je MG s postižením extraokulárních a bulbárních svalů. Diferenciálně diagnosticky je zvažována léze mozkového kmene, akutní polyradikulo-neuritida včetně typu Miller-Fischer, botulismus a tyreoidní orbitopatie. Předpokládáme terén diabetické a tyreopatické polyneuropatie. Klinickému obrazu pacienta dominuje dysfagie s nutností zavedení nazogastrické sondy. V krevním obrazu, iontogramu, parametrech ledvinných a jaterních funkcí nenacházíme hrubé abnormality. Glykemie kolísá v rozmezí 5–15 mmol/l, normální hodnoty T3, T4 a TSH jsou zajišťovány substituční terapií, protilátky proti strukturám štítné žlázy jsou negativní, plazmatické hladiny CRP jsou normální. EMG vyšetření nízkofrekvenční repetitivní stimulací z m. trapezius, m. deltoideus a m. abduktor digiti minimi nevykazuje dekrement amplitudy, naopak při testování symptomatických svalů – m. hyoglossus, m. masseter a m. orbicularis oculi je prokázán signifikantní dekrement amplitudy CMAP v rozmezí 15–30 %. Vyšetření motorického a senzitivního neurogramu z horních i dolních končetin prokazuje lehkou symetrickou distální senzomotorickou polyneuropatii axonálního typu. Na NMR mozku je popsána pouze lehká kortikální atrofie a drobné postischemické změny subkortikálně frontálně vlevo a parietálně vpravo. Oblast mezencefala a prodloužené míchy, na něž byla metoda zaměřena, jsou bez strukturálních změn. Vyšetření séra na přítomnost botulotoxinu A, B, E je negativní. V likvoru je normální biochemický náález, není přítomna intratékální syntéza oligoklonálních protilátek a není porušena funkce hematolivorové bariéry. Virologické vyšetření séra i likvoru je negativní. Vyšetření séra na protilátky proti gangliosidům a protilátky proti campylobacteru jejuni je negativní, stejně jako protilátky proti boreliím v séru a likvoru. CT vyšetření neproказuje patologii v oblasti předního mediastinu a plic. Po užití inhibitorů acetylcholinesterázy pozorujeme zřetelné klinické zlepšení pod obrazem zmírnění poklesu víček a zmírnění slabosti obličejového svalstva způsobující neschopnost zavřít ústa, pacient lépe polyká, řeč je srozumitelná. Vyšetření hladiny cirkulujících protilátek proti acetylcholinovému receptoru je pozitivní s koncentrací 2,4 nmol/l. Klinický obraz, výsledky provedených vyšetření i odezva na léčbu vedou k jasnému diagnostickému závěru MG IIb – IIIb klasifikace podle americké nadace pro myasthenia gravis MGFA. Další diagnózou je polyneuropatický syndrom v rámci diabetické neuropatie a hypotyreózy. Stav pacienta je stabilizován při zavedení kom-

binované imunosupresivní léčby, léčby inhibitory AChE a opakovaném provedení léčebných plazmaferéz. Ponecháváme substituční léčbu hypotyreózy a perorální antidiabetika.

### Kazuistika 2

Žena, 75 let, manželka pacienta z 1. kazuistiky. Anamnesticky zjišťujeme hypertenzi, ischemickou chorobu srdeční bez příznaků anginy pectoris, fibrilaci síní a levostrannou kardiální insuficienci. Pacientka je dlouhodobě na antikoagulační terapii a jsou jí podávány substituční preparáty z důvodu hypofunkce při primární hypotyreóze. V listopadu roku 2007 pacientka společně s manželem absoluuje očkování proti chřipce. S odstupem 3 týdnů po imunizaci, stejně jako u manžela, se u pacientky rozvíjí příznaky rinitidy a faryngitidy s febriliemi. Do péče neurologa se pacientka dostává na konci ledna roku 2008 z důvodu poruchy výslovnosti. Objektivně při vyšetření popisujeme kromě dysartrie lehkou centrální parézu n. VII a IX. vpravo a frustní centrální levostrannou hemiparézu. Je vysloveno podezření na kmenový iktus kardioembolické etiologie při fibrilaci síní a aktuálně zjištěné nedostatečně účinné antikoagulační terapii. CT mozku je bez patologického nálezu, neurosonologicky nejsou prokázány hemodynamicky významné stenózy mozkových tepen. Echokardiograficky není detekován zdroj možné embolizace. Potíže pacientky i klinický obraz se upravují, je propuštěna domů s nastavenou optimální dávkou warfarinu. S odstupem 4 týdnů, v únoru 2008, je pacientka opět hospitalizovaná, pro zhoršující se dysartrii, dysfagii a slabost šijového a končetinového svalstva. Klinický obraz budí podezření na MG.

Objektivně je přítomna dysartrie, nazolalie, pozitivní Seemanův test, dysfagie, unavený vzhled tváře bez asymetrie mimiky. Oční štěrby jsou symetrické, bulby dotahují do všech stran, je pozitivní Gorelickův příznak. Patro je lehce asymetrické s přetažením uvuly doleva, i ve fonaci je patrná paréza pravého patrového oblouku. Oboustranně je snížen dávivý reflex. Jazyk je uložen i plazí středem. Na končetinách je zřetelná především povšechná únava a rychlá vyčerpateľnost při aktivní činnosti. Šlachookosticové reflexy jsou lehce vyšší na horní i dolní končetině vlevo, iritační i zánikové pyramidové jevy jsou negativní. Pacientka je schopna sebeobsluhy a chůze. Není zaznamenána senzitivní porucha. Pacientka je kardiopulmonálně kompenzovaná, dechově suficientní, bez abnormalit v interním fyzikálním nálezu. BMI je 22.

Pracovní vstupní diagnózou je MG a stav po kmenovém ischemickém iktu s reziduální parézou n. IX vpravo a lehkou centrální levostrannou hemiparézou. Diferenciálně diagnosticky připadá v úvahu recidiva ischemické příhody, zánětlivé nebo tumorózní postižení v oblasti mozkového kmene, eventuálně paraneoplastický syndrom při nezjištěné primární malignitě. Krevní obraz pacientky a laboratorní parametry orgánových funkcí jsou normální. Imunologické vyšetření ukazuje na vyšší titr protilátek proti TPO, hladiny hormonů štítné žlázy při zavedené substituční léčbě jsou normální. Na NMR mozku jsou popsány drobné nespecifické demyelinizační ložiska parietálně vpravo a v centrum semiovale vlevo, rozsáhlejší postischemické změny nejsou zjištěny a oblast mozkového kmene je bez patologického nálezu. EMG vyšetření nízkofrekvenční repetitivní stimulací z m. trapezius a m. hyoglossus prokazuje signifikantní dekrement amplitudy CMAP 30 %. Motorický a senzitivní neurogram z horních i dolních končetin je bez hrubých abnormalit. Titr protilátek proti acetylcholinovému receptoru je pozitivní nad 8 nmol/l. V likvoru je normální biochemický náález, 2 oligoklonální pásy bez korelátu v séru a normální funkce hematolivorové bariéry. Virologický a cytologický rozbor likvoru je negativní. Vyšetření protilátek proti boreliím i protilátek proti gangliosidům a campylobacteru jejuni je negativní. Na CT neproказujeme afekci v předním mediastinu a plicích. Stanovujeme diagnózu MG IIb – IIIb klasifikace MGFA. Dále stav po kmenovém iktu kardioembolické etiologie a primární hypotyreózy na substituční terapii. Klinický stav se lepší po nasazení kombinované imunosupresivní terapie, inhibitorů acetylcholinesterázy a provedení léčebných plazmaferéz.

### Diskuze

U obou manželů byla na základě klinických příznaků a laboratorních vyšetření diagnostikována myasthenia gravis. Tato choroba se zpočátku projevovala bulbární symptomatologií a postupně progredovala do obrazu generalizované MG. Oba manželé byli shodně očkováni proti chřipce (7–9 týdnů před diagnózou MG) a následně u nich došlo k rozvoji rinofaryngitidy s febriliemi (4–6 týdnů před diagnózou MG). Nápadná je časová shoda, tj. doba imunizace, respirační infekce a rozvoje příznaků MG obou manželů. U obou manželů je v předchorobí porucha funkce štítné žlázy, která je relativně často, asi ve 13 % případů, asociovaná s rozvojem myasthenia gravis (Špalek, 2009). Incidence MG se pohybuje okolo 1,5/100 000. Pravděpodobnost,

že u dvou pacientů s poruchou štítné žlázy dojde náhodnou shodou okolností k manifestaci MG současně, je velice nízká, navíc vztah mezi hypotyreózou a MG není jednoznačně prokázán. Předpokládáme, že se v etiologii rozvoje MG u obou pacientů uplatnil společný spouštěcí mechanismus. Oba pacienti v rozmezí několika týdnů před klinickou manifestací MG prodělali respirační virovou infekci a byli imunizováni proti sezónní chřipce. Může být společným spouštěcím mechanismem patologická postimunizační reakce nebo se při rozvoji choroby uplatnila virová infekce? Bylo dispozicí k tomuto zvratu insuficientní imunitní pozadí při hypotyreóze u obou manželů a případně i diabetu mellitu II. typu u muže?

MG je orgánově specifická, protilátkami zprostředkovaná autoimunitní choroba. V 10% bývá sdružena s jinými autoimunitními chorobami. Poměrně dobře je popsána samotná strukturní a funkční destrukce acetylcholinového receptoru. Daleko méně je známo o mechanismu rozvoje patologické imunitní reakce, jež vyústí v poškození vlastních antigenních struktur, a případných zevních faktorech uplatňujících se v úvodu této patologické imunitní reakce. Humorální fázi s produkcí specifických auto-protilátek předchází zvrát buněčné imunity, jak je pozorováno u experimentálních modelů MG (Poussin et al., 2000; Keese, 2004).

Obecně dochází k rozvoji získaného autoimunitního onemocnění při prolomení imunitní tolerance vlastních antigenů. Součástí systému imunitní tolerance vlastních antigenů jsou regulační T lymfocyty, které vznikají v thymu (centrální tolerance) v průběhu negativní selekce. Kromě vytvoření regulačních T lymfocytů mechanismem tzv. klonálního přesměrování autoreaktivních lymfocytů, zahrnuje negativní selekce ještě apoptózu autoreaktivních buněk, indukci energie a změnu ve struktuře T-buněčného receptoru (TCR editing) autoreaktivních lymfocytů (Sekiguchi et al., 2005). V případě B lymfocytů dochází k centrální fyzické a možná i funkční eliminaci potenciálně autoreaktivních klonů v kostní dřeni. Za fyziologických okolností nejsou v průběhu negativní selekce odstraněny všechny autoreaktivní klonové T lymfocyty a tedy představují riziko pro rozvoj autoimunitního onemocnění. Mechanismy centrální tolerance, kromě zabránění vstupu některých autoreaktivních lymfocytů do periferie, zároveň umožní vytvoření autoreaktivních regulačních T lymfocytů (Treg), které představují důležitou komponentu v udržení periferní imunitní tolerance. Tyto autoreaktivní regulační T-lymfocyty

ovlivněním imunitní reakce zprostředkované CD4+ pomocnými (Th) lymfocyty a zároveň prostřednictvím regulace aktivity Th lymfocytů regulují aktivaci a diferenciaci antigen specifických B lymfocytů (Fujinami et al., 2006).

Na úrovni regulace periferní imunitní tolerance se může uplatnit virová infekce či imunizace protivirovou vakcínou. Aktivace dosud tolerované, potlačované, imunitní odpovědi může proběhnout několika způsoby. Může k ní dojít např. na základě podobnosti antigenního epitopu viru a vlastního proteinu k rozvoji reakce označované jako molekulární (antigenní) mimi-kry nebo k aktivaci kostimulačních imunitních mechanismů a k „přestřelení“ lokální imunitní odpovědi a vytvoření (auto)antigen specifické buněčné a protilátkové imunitní odpovědi.

Prokázanou dispozicí k rozvoji MG a jiných autoimunitních chorob je rovněž genetické pozadí, přítomnost HLA molekul typu II, HLA DR4 a HLA DR3/DR4. U homozygotů HLA DR3 jsou popsány linie T lymfocytů se stejnými povrchovými znaky jako acetylcholinový receptor (Giraud et al., 2008). Indukované T-lymfocyty, anti-ACHR CD4+ bb. nebo jejich prekurzory hrají zásadní roli v iniciaci produkce myastenogenních protilátek. Stejně jako v kaskádě dějů ústících do obrazu autoimunitní choroby hraje porucha rovnováhy mezi Th a Treg lymfocyty, i když jejich reakce není součástí výsledných efektorových mechanismů poškozujících specifické tkáně (Sakaguchi et al., 2009). Virové a bakteriální infekce mohou za určitých okolností ovlivnit vznik a rozvoj autoimunitního onemocnění stejně jako podání imunitně aktivních látek v určitém stadiu rozvoje onemocnění, případně predisponování jedinci (Wang et al., 2000).

Etiologie MG je neznámá, s výjimkou MG indukované podáváním D-penicilaminu, podáváním interferonu alfa a v rámci reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease). Rozvoj MG byl pozorován v asociaci s lidskými retrovirovými infekcemi a získanou poruchou imunity u HIV infikovaných pacientů. U těchto pacientů dochází k progresivnímu úbytku CD4+ pomocných a „supresorových“ T-lymfocytů k aktivaci CD8+ cytotoxických T-lymfocytů a k druhotnému zvratu humorální imunitní odpovědi (Nath et al., 1990). Klinicky se u těchto pacientů rozvíjí syndrom splňující klinická a elektrofyziologická kritéria MG. Laboratorně je patrný široký rozvrat buněčné a humorální imunity včetně positivity protilátek proti ACHR. Nervosvalová ploténka je v tomto případě pouze jedním z možných míst selhání imunitní tolerance, při stabilizaci choroby se myastenické příznaky zmírňují.

Genetická predispozice hraje významnou roli v náchylnosti ke vzniku MG. Popsány jsou zejména asociace s HLA antigeny B8, DR3 a DR5. Tyto molekuly jsou zodpovědné za prezentaci určitých antigenních epitopů a selekci T lymfocytů nejen na úrovni thymu, ale i při stimulaci imunitní odpovědi vůči proteinovým antigenům (T-dependentní antigeny) (Piřha, 2010).

Vakcína proti chřipce Influvac se u seniorů běžně používá k prevenci chřipky. Ochranný titr protilátek se vytvoří do 2–3 týdnů a trvá 6–12 měsíců. Vakcína obsahuje povrchové antigeny několika kmenů viru chřipky. Mezi možnými neurologickými nežádoucími účinky jsou uváděny projevy periferní neuropatie v oblasti aplikace, serózní meningoencefalomyelitida a rozvoj syndromu Guillain-Baré. Doba nástupu potíží je udávána během sérokonverze, zpravidla do 14 dnů od vakcinace. U vstupně imunodeprimovaných pacientů je popsáno snížení imunologické odpovědi, tedy nedostatečná tvorba specifických ochranných protilátek. Rozvoj MG v návaznosti na aplikaci standardní dávky inaktivované vakciny proti chřipce je v literatuře popsán (Felsey et al., 2009). Žádoucí protilátková odpověď je v souboru pacientů starších 65 let prokázána až při použití vyšší dávky vakciny (high-dose), zároveň však roste i počet závažných systémových komplikací. Zdroj upozorňuje na tato rizika s nutností zvýšeného dohledu v 6 měsících po vakcinaci.

Co konkrétně vedlo u našich pacientů k rozvoji myasthenia gravis není známo, ani byl-li stimulus na začátku kaskády imunopatogenetických dějů u obou tentýž. Pacienti prodělali, krátce poté co byli imunizováni proti chřipce, virovou infekci s horečkou. V době virémie nebyl virus detekován (pacienti nevyhledali lékařskou pomoc) a pozdější virologická vyšetření séra i likvoru neprokázala abnormality, které by bylo možné dát do souvislosti s konkrétním virovým onemocněním. Rovněž terén, ve kterém se eventuální „zevní faktor“ uplatnil, bohužel není podrobně zdokumentován. U muže vyšetření chybí, u ženy je anamnesticky známa primární thyreopatie s pozitivními titry protilátek proti thyreoidální peroxidáze. Další testy provedeny nejsou.

## Závěr

Vakcinaci proti chřipce ani prodělanou virovou infekci nelze prokazatelně kauzálně spojit s rozvojem MG. Pravděpodobným vysvětlením by mohlo být spojení těchto dvou faktorů společně s určitou predispozicí obou jedinců, které se uplatnilo jako spouštěč v kaskádě nespeci-

fických imunopatogenetických dějů ústících v klinickou manifestaci MG. Uvedený rozvoj choroby a anamnéza očkování proti chřipce u manželského páru je buď zajímavou koincencí či souvislostí na dosud neprobádané úrovni.

## Literatura

1. Ambler Z, Bauer J, Bednařík J, Cerman J, Česák T, Ehler E, Eliáš P, Havrdová E, Herman E, Hobza V, Hovorka J, Kadaňka Z, Komárek V, Kuba R, Látr I, Mareš J, Marková J, Marusič P, Marek M, Náhlavský J, Němeček S, Němečková J, Nevšímalová S, Pícha D, Růžička E, Smrčka M, Štouroč P, Urban P, Voháňka S, Vymazal J. Klinická neurologie: část speciální I. Praha: Triton 2010; 707s.
2. Felsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Cepellán J, Gorse GJ. Randomized, Double-Blind Controlled Phase 3 Trial Comparing the Immunogenicity of High-Dose and Standard-Dose Influenza Vaccine in Adults 65 Years of Age and Older. The Journal of Infectious Diseases 2009; 200: 172–180.
3. Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton JL. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. Clin. Microbiol. Rev 2006; 19: 80–94.
4. Giraud M, Vandiedonck C, Garchon HJ. Genetic factors in autoimmune myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 2008; 1132: 180–92.
5. Hohfield R, Toyka KV, Heininger K, Grosse-Wilde H, Kalies I. Autoimmune human T lymphocytes specific for acetylcholine receptor. Nature 1984; 310: 244–6.
6. Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2004; 29: 484–505.
7. Nath A, Kerman RH, Novak IS, Wolinsky JS. Immune studies in human immunodeficiency virus infection with myasthenia gravis: a case report. Neurology 1990; 40: 581–583.
8. Piňha J, Ambler Z, Bednařík J, Jakubíková M, Kalous K, Seeman P, Schützner J, Špalek P, Tvrdoň J, Voháňka S, Zámečník J. Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu. Praha: Maxdorf 2010; 367s.
9. Poussin MA, Goluszko E, Hughes TH, Duchicella SI, Christodoss P. Suppression of experimental autoimmune myasthenia gravis in IL-10 gene-disrupted mice is associated with reduced B cells and serum cytotoxicity on mouse cell line expressing AchR. Journal of Neuroimmunology 2000; 111: 152–160.
10. Sakaguchi S, Wing K and Yamaguchi T. Dynamics of peripheral tolerance and immune regulation mediated by Treg. Eur. J. Immunol. 2009; 39: 2331–2336.
11. Sekiguchi Y, Hara Y, Takahashi M, Hirata Y. Reverse 'see-saw' relationship between Graves' disease and myasthenia gravis: clinical and immunological studies. J Med Dent Sci 2005; 52: 43–50.
12. Špalek P. Myasthenia gravis – autoimunitné spektrum a imunopatogenetická klasifikácia. Neurológia 2009; 4: 25–30.
13. Wang ZY, Diethelm-Okita B, Okita DK, Kaminski HJ, Howard JF, Conti-Fine BM. T cell recognition of muscle acetylcholine receptor in ocular myasthenia gravis. Journal of Neuroimmunology 2000; 108: 29–39.

Článek doručen redakci: 29. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 29. 6. 2011

**MUDr. Jana Junkerová**

Neurologická klinika FN Ostrava  
17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava  
jana.junkerova@seznam.cz

