

# Myasténia gravis a pandémia COVID-19 v Slovenskej republike

Peter Špalek<sup>1</sup>, Ivan Martinka<sup>1</sup>, Veronika Otrubová<sup>1</sup>, Miriam Sosková<sup>2</sup>, Monika Turčanová Koprušáková<sup>3</sup>, Vlastimil Serdahely<sup>4</sup>, Ladislav Gurčík<sup>5</sup>, Radovan Junas<sup>6</sup>, Lenka Josayová<sup>7</sup>, Jaroslava Kochanová<sup>8</sup>, Erika Šagátová<sup>9</sup>, Jakub Veverka<sup>1</sup>, Bettina Renczésová<sup>1</sup>, Emília Daňková<sup>10</sup>, Zuzana Števková<sup>11</sup>, Martin Brázdik<sup>12</sup>, Viera Holecová<sup>13</sup>, Janka Jurášková<sup>14</sup>, Hedviga Jakubíková<sup>15</sup>, Ján Kothaj<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Centrum pre neuromuskulárne ochorenia,

Neurologická klinika SZU a UNB Ružinov, Univerzitná nemocnica Bratislava

<sup>2</sup>Neurologická klinika SZU, Univerzitná nemocnica – Nemocnica svätého Michala, a. s.

<sup>3</sup>Neurologická klinika JLF UK, Univerzitná nemocnica Martin

<sup>4</sup> Neurologické oddelenie, Fakultná nemocnica s poliklinikou Skalica, a. s.

<sup>5</sup> Neurologické oddelenie, Nemocnica Agel Levoča, a. s.

<sup>6</sup> Neurologické oddelenie, Nemocnica Svet zdravia Žiar nad Hronom, a. s.

<sup>7</sup> Neurologická klinika, Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice

<sup>8</sup> Neurologické oddelenie, Fakultná nemocnica Trenčín

<sup>9</sup> Neurologické oddelenie, Dolnooravská nemocnica s poliklinikou Dolný Kubín

<sup>10</sup> Klinika neurológie, Fakultná nemocnica J. A. Reimana Prešov

<sup>11</sup> Neurologické oddelenie, Fakultná nemocnica Trnava

<sup>12</sup> Neurologické oddelenie, Nemocnica s poliklinikou Prievidza so sídlom v Bojniciach

<sup>13</sup> Neurologická ambulancia II, NovaMed poliklinika, Banská Bystrica

<sup>14</sup> Neurologické oddelenie, Kysucká nemocnica s poliklinikou Čadca

<sup>15</sup> Neurologická a algeziologická ambulancia – MUDr. Hedviga Jakubíková, Prešov

<sup>16</sup> II. Neurologická klinika SZU, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica

**Úvod:** Od začiatku roku 2020 sa globálnym zdravotným problémom stala epidémia novým koronavírusom COVID-19. Pacienti s myasténiou gravis (MG) sú považovaní za skupinu s vyšším rizikom závažnejšieho priebehu infekcie z viacerých dôvodov: vyšší priemerný vek pacientov s MG, dlhodobá imunosupresívna (IS) liečba u ťažších foriem MG, u niekoľkých pacientov sa manifestovala akútna myasténia gravis so slabosťou bulbárneho svalstva a/alebo respiračného svalstva súčasne so vznikom koronavírusovej infekcie. Pacienti s dlhodobou MG môžu byť ohrození exacerbáciou vyvolanou infekciou COVID-19, najmä v prípadoch, ak došlo k neodôvodnenému výraznému zníženiu dávok imunosupresívnej liečby. Zároveň sme predpokladali, že u pacientov v dobrom klinickom stave (remisia, minimálna manifestácia) prebieha infekcia COVID-19 podobne ako u ostatnej populácie.

**Ciele práce:** Zistiť vplyv infekcie COVID-19 na klinický priebeh MG. Posúdiť závažnosť priebehu infekcie COVID 19 u MG pacientov. Identifikovať rizikové faktory pri ťažších priebehoch infekcie COVID-19, vrátane úmrtí, u pacientov s MG.

**Materiál a metodika:** Informácie o prekonaní infekcie COVID-19 a jej priebehu sme zisťovali u pacientov s MG dispenzarizovaných v Centre pre neuromuskulárne ochorenia a na ďalších kooperujúcich neurologických pracoviskách v Slovenskej republike (SR). Metódou štúdie bol retrospektívny rozbor zdravotnej dokumentácie pacientov. Analyzovali sme pacientov s MG, ktorí prekonali COVID-19 do 31.3.2021. Sledovali sme tieto parametre: vek v čase vzniku infekcie COVID-19, pohlavie, imunopatogenické formy MG, stav MG počas infekcie COVID-19, spôsob liečby MG, závažnosť priebehu infekcie COVID-19, výskyt exacerbácií MG a myastenických kríz v priebehu infekcie COVID-19, výskyt komorbidít u MG pacientov.

**Výsledky:** Infekcia COVID-19 sa na Slovensku v sledovanom období potvrdila u 75 pacientov s MG, u 30 mužov (40,0%) a 45 žien (60,0%). Najčastejšie sa infekcia COVID-19 vyskytla vo veku 50-70 rokov u 32 pacientov (42,7%), vo veku nad 70 rokov u 24 pacientov (32,0%) a vo veku do 50 rokov u 19 pacientov (25,3%). 44 pacientov (58,7%) malo AChR séropozitívnu late-onset MG, 17 pacienti (22,7%) mali AChR séropozitívnu early-onset MG, dvojito séro-negatívna MG bola diagnostikovaná u 9 pacientov (12,0%), MG asociovaná s tymómom (MGAT) u 3 pacientov (4,0%) a anti-MuSK pozitívna MG u 2 pacientov (2,6%). Lahší priebeh infekcie COVID-19 bez potreby hospitalizácie a oxygenoterapie sme zaznamenali u 51 pacientov (68,0%). Ťažký priebeh sme zistili u 24 pacientov (32,0%), z nich 10 pacienti (13,3%) vyžadovali umelú ventiláciu pľúc (UVP). Zomreli 12 pacienti (16,0%), 9 zomreli na respiračné zlyhanie pri bilaterálnej SARS-Cov-2 bronchopneumónii. 3 pacienti exitovali pre závažné komorbidity (2x akútne kardiálne zlyhanie; 1x rozsiahly glioblastóm mozgu). Exacerbácia MG sa v priebehu infekcie COVID 19 vyskytla len u 4 pacientov (5,3%). Ani u jedného MG pacienta počas infekcie COVID-19 nevznikla myastenická kríza. Vo veku pod 50 rokov mali ťažší priebeh infekcie COVID-19 len traja pacienti (15,8%). Závažný priebeh covidovej infekcie a vysoký výskyt komorbidít sme zaznamenali u 11 pacientov (45,8%) vo vekovej skupine nad 70 rokov, 7 pacienti z nich zomreli. Ťažší priebeh infekcie COVID-19 sme zaznamenali u 6 MG pacientov s nedostatočne kompenzovanou MG (novo diagnostikovaná MG s výraznou symptomológiou, exacerbovaná MG).

**Záver:** Ako najvýznamnejšie rizikové faktory ťažkého priebehu infekcie COVID-19 sme identifikovali vek nad 70 rokov

a výskyt komorbidít, tieto zistenia sú rovnaké ako u bežnej populácie. Ťažší priebeh infekcie COVID-19 mali niekoľkí pacienti s nedostatočne kompenzovanou MG. U pacientov s MG bola prognosticky rozhodujúcim faktorom pre priaznivý priebeh infekcie COVID-19 včasne diagnostikovaná, správne liečená a dobre kompenzovaná MG. Dôsledné dodržiavanie protiepidemických opatrení a vakcinácia majú zásadný význam pre všetkých MG pacientov, kriticky najdôležitejšie sú u pacientov nad 70 rokov a u pacientov s viacerými komorbiditami.

**Kľúčové slová:** myasthenia gravis, infekcia COVID-19, rizikové faktory, prognóza

### **Myasthenia gravis and COVID-19 pandemic in Slovak Republic**

**Introduction:** Since the beginning of the year 2020, the COVID-19 pandemic has become a new global health problem. Patients with myasthenia gravis (MG) are considered to be at higher risk of a more severe COVID-19 infection course because of several reasons: higher mean age of MG patients, long-term immunosuppressive (IS) treatment in more severe MG forms, manifest bulbar and/or respiratory muscles weakness at the onset of COVID-19 infection. MG patients may be at risk of exacerbations caused by the infection itself and/or due to incorrect management - reduction of immunosuppressive therapy doses. However, we assumed that MG patients in clinical and pharmacological remission and with minimal MG symptoms have a probability of developing clinical signs of COVID-19 infection similar in their severity to the signs in the rest of the population.

**Objectives:** To evaluate the effect of COVID-19 infection on the MG course in our patients. To determine the COVID-19 infection course in MG patients. In cases with significant severe COVID-19 course to identify the risk factors.

**Material and methods:** We actively sought the information about overcoming the COVID-19 infection and its course in MG patients followed-up at Centre for Neuromuscular Disorders in cooperation with some other Neurological Departments in the Slovak Republic. The method of the study was a retrospective analysis of patients' medical records. We analyzed MG patients who overcame COVID-19 prior to March 31st, 2021. We monitored several parameters in the medical records: age at the onset of COVID-19 infection, sex, MG immunopathogenic form, MG status at the onset of COVID-19 infection, MG treatment, COVID-19 infection severity, occurrence of MG exacerbations and myasthenic crises associated with COVID-19 infection, occurrence of comorbidities in MG patients.

**Results:** We identified 75 MG patients with COVID-19 infection, 30 men (40.0%) and 45 women (60.0%). The COVID-19 infection occurred most frequently at the age of 50-70 years in 32 patients (42.7%), at the age over 70 years in 24 patients (32.0%) and at the age under 50 years in 19 patients (25.3%). 44 patients (58.7%) had AChR seropositive late-onset MG, 17 patients (22.7%) had AChR seropositive early-onset MG, double seronegative MG was diagnosed in 9 patients (12.0%), thymoma-associated MG (MGAT) in 3 patients (4.0%) and anti-MuSK positive MG in 2 patients (2.6%). We found a mild course of COVID-19 infection with no need for hospitalization and for oxygen therapy in 51 MG patients (68.0%). A severe COVID-19 course was found in 24 patients (32.0%). 10 patients (13.3%) required artificial lung ventilation. Twelve patients (16.0%) died, nine out of them due to respiratory failure caused by SARS-Cov-2 bilateral bronchopneumonia. 3 patients died because of severe comorbidities (acute cardiac failure in 2 patients; extensive glioblastoma tumour in 1 patient). MG exacerbations associated with COVID-19 infection occurred only in 4 patients (5.3%). None of MG patients has developed a myasthenic crisis during COVID-19 infection. In the group of 19 MG patients under the age of 50 only 3 patients (15.8%) had a more severe course of COVID-19 infection. We noticed the most severe course of COVID-19 infection mainly in the age group over 70 years in 11 patients, who also had a higher occurrence of comorbidities. In patients with insufficiently compensated MG (new cases of generalized MG or MG exacerbations) at the onset of COVID-19 infection we recorded a severe course of COVID-19 infection in 6 MG patients and a milder course in 7 MG patients.

**Conclusion:** We identified in MG patients as the most significant risk factors for the severe course of COVID-19 infection the age over 70 years and the occurrence of comorbidities. These findings are similar to those in general population. MG patients with insufficiently compensated generalized MG had a more severe course of COVID-19 infection. Early diagnosed, properly treated and well-compensated MG was in our patients prognostically the most important factor for the favourable course of COVID-19 infection. Adherence to epidemiological measures and vaccination are essential for all MG patients, critically most important in MG patients over 70 years of age and in MG patients with multiple comorbidities.

**Key words:** myasthenia gravis, COVID-19 infection, risk factors, prognosis

Neurológia 2021; 16 (2): 66-71

## **Úvod**

Od začiatku roku 2020 sa globálnym zdravotným problémom stala pandémia ochorenia COVID-19 (coronavirus disease 2019), spôsobená novým koronavírusom SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Pri tejto infekcii môže imunitná odpoveď hostiteľa zahŕňať protilátkami sprostredkovaný zápal a cytokínovú búrku, čo má hlavný dopad na priebeh infekcie a prognózu<sup>1</sup>. Rizikovými faktormi závažného priebehu COVID-19 je vyšší vek a koincidencia komorbidít ako sú kardiovaskulárne ochorenia, diabetes mellitus, obezita, artériová hypertenzia, fajčenie a chronická obštrukčná choroba pľúc/bronchiálna astma<sup>(2,3)</sup>.

Myasthenia gravis (MG) je autoimunitne sprostredkovaná porucha neuromuskulárnej transmisie<sup>4</sup>. Existujú určité dôvody pre predpoklad, že infekcia COVID-19 môže mať u pacientov s MG komplikovanejší priebeh ako u bežnej populácie<sup>(5)</sup>:

1. Väčšina pacientov s MG je vo vyššom veku nad 60 rokov a má jednu alebo viac komorbidít.
2. Väčšina pacientov s MG je liečená dlhodobou imunosupresívnou liečbou, ktorá je pri akútnom vzniku MG ochorenia a pri ťažších exacerbáciách ordinovaná vo vysokých dávkach. U niektorých pacientov môže suprimovaná imunita prispieť k rozvoju závažnej covidovej bronchopneumónie. Kortikosteroidy vo vysokých dávkach v liečbe MG môžu mať tromboembolický potenciál

a v spolupôsobení s vírusom SARS-CoV-2 v niektorých prípadoch viesť k embolizácii do a. pulmonalis

3. Isuficiencia bulbárneho a/alebo respiračného svalstva u pacientov s akútnym vznikom MG alebo pri náhlej exacerbácii MG je spojená s rizikom závažného priebehu infekcie COVID-19.
4. Klinicky nedostatočne kompenzovaná MG pri nesprávnej liečbe, nízkych dávkach kortikosteroidov a/alebo imunosupresív je tiež spojená s možnosťou závažnejšieho priebehu infekcie COVID-19. Náhle a neodôvodnené výrazné zníženia dávok kortikosteroidov a/alebo imunosupresívneho preparátu predstavujú najkritickejšie situácie - závažné exacerbácie MG súčasne s veľmi závažným priebehom infekcie COVID-19<sup>(6)</sup>.

Hypoteticky nepriaznivý vplyv na závažnosť myastenickej symptomatológie môžu mať niektoré lieky používané v liečbe COVID-19 (napr. imunostimulačný preparát izoprinozín)<sup>7</sup>.

U pacientov v dobrom klinickom stave (klinická a farmakologická remisia, minimálna klinická manifestácia) na nízkej udržiavacej dávke niektorého z imunosupresívnych preparátov (azatioprin, cyklosporín, cyklofosfamid) je odôvodnené očakávať podobný priebeh a závažnosť infekcie COVID-19 ako u ostatnej populácie.

### Ciele štúdie

1. Zistiť, aký vplyv mala infekcia COVID-19 na priebeh MG u našich pacientov
2. Posúdiť závažnosť priebehu infekcie COVID 19 u MG pacientov
3. Identifikovať rizikové faktory u pacientov s MG s ťažkým priebehom infekcie COVID-19 vrátane úmrtí

### Materiál a metodika

Analyzovali sme pacientov s MG, ktorí prekonalí COVID-19 do 31. 3. 2021. Všetci pacienti mali potvrdenú MG na základe klinických kritérií, pozitívneho výsledku farmakologického reparačného testu, pozitívneho titra protilátok proti acetylcholínovému receptorom (AChR) alebo svalovo špecifickej kináze (MuSK) a/alebo elektrofyziológických kritérií. U všetkých pacientov bola zároveň potvrdená infekcia COVID-19 na základe PCR alebo antigénového testu.

Informácie o prekonaní infekcie COVID-19 a jej priebehu sme získavali u pacientov s MG dispenzarizovaných v Centre pre neuromuskulárne ochorenia a na ďalších kooperujúcich neurologických pracoviskách v Slovenskej republike (SR). Metódou štúdie bol retrospektívny rozbor zdravotnej dokumentácie pacientov.

Sledovali sme niekoľko parametrov:

- Vek v čase vzniku infekcie COVID-19

- Pohlavie
- Imunopatogenická forma MG
- Klinický stav MG v čase infekcie
- Spôsob liečby MG
- Závažnosť priebehu infekcie COVID-19
- Výskyt exacerbácií MG a myastenických kríz v súvislosti s infekciou COVID-19
- Výskyt komorbidít u MG pacientov

Na základe získaných informácií sme v súbore pacientov s MG, ktorí prekonalí COVID-19, identifikovali pacientov s ľahkým a ťažkým priebehom infekcie. Analyzovali sme možné faktory nepriaznivého priebehu COVID-19.

### Výsledky

Do konca marca 2021 sme identifikovali v SR 75 pacientov s MG, ktorí prekonalí COVID-19 - 30 mužov (40,0%) a 45 žien (60,0%).

Najčastejšie sa infekcia COVID-19 vyskytla vo veku 50-70 rokov u 32 pacientov (42,7%), vo veku nad 70 rokov sa vyskytla u 24 pacientov (32,0%) a vo veku do 50 rokov u 19 pacientov (25,3%) (**tabuľka 1**).

64 pacientov v našom súbore (85,4%) malo AChR séropozitívnu MG, dvojito séronegatívna MG sa zistila u 9 pacientov (12,0 %) a anti-MuSK pozitívna MG u 2 pacientov (2,6%) (**tabuľka 2**).

Výrazná väčšina 62 pacientov (82,7%) mala v čase vzniku infekcie COVID-19 stabilizovanú a dobre kompenzovanú MG (**tabuľka 3**), z nich 44 pacienti (58,7%) boli vo výbornom klinickom stave (klinická remisia, farmakologická remisia, minimálna manifestácia). Len u 13 pacientov (17,3%) sme v čase vzniku infekcie COVID-19 zaznamenali nedostatočnú kompenzáciu MG (**tabuľka 3**). Jednalo sa o pacientov s akútnou exacerbáciou MG, pacientov s akútnou novodiagnostikovanou MG a pacientov s farmakorezistentnou MG s trvalou myastenickou symptomatikou.

Liečba v našom súbore pacientov s MG v čase infekcie COVID-19 je uvedená v **tabuľke 4**. Väčšina 35 pacientov (46,7%) mala ordinovanú kombinovanú perorálnu imunosupresívnu liečbu (prednizón + imunosupresívum: najčastejšie azatioprin, prípadne cyklofosfamid alebo cyklosporín A) a inhibítora acetylcholínerázy (IACHÉ). Druhú veľkú skupinu (25 pacientov, 33,3%) tvoria pacienti, ktorí užívali len imunosupresívny preparát (obvykle azatioprin v dávke 100 mg/deň), niekedy v kombinácii s IACHÉ.

Ľahký priebeh COVID-19 bez nutnosti hospitalizácie a/alebo oxygenoterapie sme zaznamenali u 51 MG pacientov (68,0%). Patrili sem všetci pacienti, ktorí mali MG vo farmakologickej remisii na dlhodobej imunosupresívnej liečbe samotným azatiopri- nom. Ťažší priebeh s nutnosťou hospitalizácie, oxygenoterapie,

**Tabuľka 1. Vek pacientov s myasténiou gravis v čase vzniku infekcie COVID-19 (M- muži, Ž- ženy)**

Vek v čase vzniku COVID-19	Počet pacientov	M	Ž
0-20 rokov	0	0	0
20-30 rokov	4	0	4
30-40 rokov	6	0	6
40-50 rokov	9	3	6
50-60 rokov	14	5	9
60-70 rokov	18	8	10
70-80 rokov	20	12	8
nad 80 rokov	4	2	2

Tabuľka 2. Rozdelenie pacientov s MG a infekciou COVID-19 podľa imunopatogenetických foriem MG. (AChR - acetylcholínový receptor; MG - myasténia gravis; MGAT - myasténia gravis asociovaná s tymómom; MuSK- muscle specific kinase = svalovo špecifická kináza)

IMUNOPATOGENETICKÁ FORMA MG	Počet pacientov (%)
AChR séropozitívna early- onset MG (<50 r.)	17 (22,7 %)
AChR séropozitívna late- onset MG (>50 r.)	44 (58,7%)
MG asociovaná s tymómom (MGAT)	3 (4,0 %) 40-50 rokov (2 pac.) 50-60 rokov (1 pac.)
Anti-MuSK séropozitívna MG	2 (2,6 %)
Dvojito séronegatívna MG	9 (12,0 %) <50 rokov (3 pac.) 50-70 rokov (4 pac.) 70-80 rokov (2 pac.)

Tabuľka 3. Klinický stav pacientov s MG v čase infekcie COVID-19 v celom súbore a v skupinách s ľahším/ťažším priebehom infekcie COVID-19

KLINICKÝ STAV	Počet pacientov (%)	
	Ľahší priebeh COVID-19	Ťažší priebeh COVID-19
Klinická remisia	3 (4,1 %)	
	3	0
Farmakologická remisia	22 (29,3 %)	
	17	5
Minimálna klinická manifestácia	19 (25,3 %)	
	13	6
Dobre kompenzovaná MG	18 (24,0 %)	
	11	7
Nedostatočne kompenzovaná MG z toho exacerbácie MG	13 (17,3 %)	
	3 (4,1 %)	
	7	6

Tabuľka 4. Liečba MG v celom súbore v čase infekcie COVID-19 a v skupinách s ľahším a ťažším priebehom infekcie (IACHe - inhibitor acetylcholínerázy, IS - imunosupresíva, MG - myasténia gravis)

LIEČBA MG	Počet pacientov (%)	
	Ľahší priebeh COVID-19	Ťažší priebeh COVID-19
Žiadna liečba	3 (4,0 %)	
	3	0
Inhibitor acetylcholínerázy (IACHe)	2 (2,7 %)	
	2	0
Prednizón + IACHe	10 (13,3 %)	
	6	4
Imunosupresívum (azatioprin) + IACHe	25 (33,3%)	
	22	3
Kombinovaná IS liečba + IACHe -eculizumab	35 (46,7 %) -1 pac.	
	18	17

resp. umelej pľúcnej ventilácie (UPV) sme zaznamenali u 24 pacientov (32,0%). UPV vyžadovali 10 pacienti, z nich 9 zomreli - u všetkých bolo príčinou úmrtia respiračné zlyhanie pri bilaterálnej koronavírusovej bronchopneumónii (jeden 63 ročný pacient mal súčasne aj legionelovú pneumóniu). Traja pacienti zomreli z iných príčin. U 42 ročného pacienta bez potreby UPV došlo k náhlemu kardiálnemu zlyhaniu. 56 ročná pacientka bola prepustená v stabilizovanom stave po prekonaní COVID-19 do ambulantnej starostlivosti, ale o niekoľko dní zomrela za nejasných okolností. Sťažovala sa na silné bolesti brucha a opakovane zvracala. Hospitalizáciu a odporúčané vyšetrenia odmietla. 73 ročný pacient s pozitívnym testom na COVID-19 zomrel na v nemocnici, mal rozsiahly inoperabilný tumor mozgu v terminálnom štádiu.

U 4 pacientov (5,3%) v našom súbore došlo k exacerbácii MG pri infekcii COVID-19. U 2 pacientov sme zlepšenie myastenickej symptomatológie dosiahli úpravou dávok imunosupresívnych preparátov. 2 pacienti vyžadovali intervenčnú imunoterapiu

5 dňovou kúrou intravenóznym imunoglobulínom (IVIg). U 68 pacientov (90,7%) nedošlo k zhoršeniu klinickej myastenickej symptomatológie počas infekcie COVID-19. Ani u jedného pacienta sme nezaznamenali vznik myastenickej krízy v priebehu infekcie COVID-19.

U troch pacientov (4,0%) bola exacerbácia MG primárnym dôvodom k hospitalizácii, počas ktorej sa pacienti infikovali vírusom SARS-CoV-2.

V našom súbore sme sledovali rizikové faktory u MG pacientov, ktorí mali ťažší priebeh COVID-19. Závažný priebeh COVID-19 sme zaznamenali najčastejšie v skupine 11 MG pacientov (45,8%) vo veku nad 70 rokov, z nich 7 pacienti zomreli. Ťažší priebeh COVID-19 mali 18 MG pacienti vo veku nad 60 rokov. V skupine pacientov pod 50 rokov sa ťažší priebeh infekcie vyskytol len u 3 pacientov (15,8 %). Vekové zastúpenie pacientov v skupinách s ľahším a ťažším priebehom COVID-19 je uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5. Vekové zastúpenie pacientov v skupinách s ľahším a ťažším priebehom COVID-19

Vek v čase infekcie COVID-19	Ľahší priebeh infekcie (%)	Ťažší priebeh infekcie (%)
<50 rokov	16 (84,2 %)	3 (15,8 %)
50-70 rokov	22 (68,8 %)	10 (31,2 %)
>70 rokov	13 (54,2 %)	11 (45,8 %)

5 pacienti (20,8%) s ťažším priebehom COVID-19 mali minimálne jednu komorbiditu, až u 19 pacientov (79,2 %) bola prítomná závažná polymorbidita. Vyšší výskyt komorbidít v skupine s ťažším priebehom COVID-19 koreloval s vyšším vekom pacientov. V skupine pacientov s ťažším priebehom infekcie COVID-19 sme zaznamenali nasledovné komorbidity:

- Artériová hypertenzia (17 pacienti)
- Diabetes mellitus 2. typu na perorálnych antidiabetikách a/alebo inzulíne (10 pacienti)
- Obezita (9 pacienti)
- Ischemická choroba srdca (8 pacienti)
- Stav po infarkte myokardu (4 pacienti)
- Fibrilácia predsiení (2 pacienti)
- Zhubné nádory (4 pacienti)
- Astma bronchiale (2 pacienti)
- Stav po embolizácii do a. pulmonalis (1 pacient)
- Reumatoidná artritída (1 pacient)

V skupine s ľahším priebehom infekcie COVID-19 sme mierne dekompenzovanú MG zaznamenali u 7 pacientov (13,7%), v skupine s ťažším priebehom COVID-19 sa vyskytovala nedostatočná kompenzácia príznakov u 6 pacientov (25,0%). Klinický stav MG v predchorobí v skupinách s ľahším a ťažším priebehom infekcie COVID - 19 je uvedený v **tabuľke 3**.

Všetci pacienti s ťažším priebehom COVID-19 mali generalizovanú myastenickú symptomatológiu. Pacienti v skupine s ťažším priebehom infekcie COVID-19 užívali častejšie kortikosteroidy (samotné alebo v kombinácii s imunosupresívom) v porovnaní s pacientmi s ľahším priebehom infekcie (21 pacientov, 84,0% versus 24 pacientov, 47,1%). Ľahký priebeh COVID-19 mali pacienti na udržiavacej imunosupresívnej liečbe azatioprínom, obvykle v dávke 100 mg denne. Liečba MG v skupine pacientov s ľahším a ťažším priebehom COVID-19 je uvedená v **tabuľke 4**.

## Diskusia

Špalek na začiatku pandémie COVID-19 publikoval odporúčania pre rôzne situácie, s ktorými budú neurológovia konfrontovaní u pacientov s MG a súčasťou infekciou COVID-19<sup>(8)</sup>. V Centre pre NMO sme stav viacerých pacientov s MG a infekciou COVID-19 riešili aj v telemedicínskych konzultáciách s viacerými lôžkovými pracoviskami a neurologickými ambulanciami. Cieľom našej práce bolo v kooperácii s neurológmi v SR, ktorí sa venujú myasténii gravis, analyzovať v spoločnom súbore pacientov dopad infekcie COVID-19 na priebeh MG a identifikovať rizikové faktory pre nepriaznivý priebeh covidovej infekcie, vrátane úmrtí.

Problematike COVID-19 u pacientov s MG sa venovali viaceré práce. Prvé práce boli kazuistiky alebo súbory s malým počtom pacientov<sup>(9, 10, 11)</sup>. Podľa výsledkov týchto a ďalších prác je zrejme, že priebeh COVID-19 u pacientov s MG je variabilný a závisí od viacerých faktorov, resp. ich kombinácií. Anand et al. referovali, že z celkového počtu päť pacientov mali dvaja pri infekcii COVID-19 respiračné zlyhanie s nutnosťou UPV, tretí vyžadoval oxygenoterapiu<sup>(10)</sup>. Naopak Rein et al. uvádzajú

kazuistiky troch MG pacientov s miernym priebehom COVID-19 bez závažnejších komplikácií<sup>11</sup>. Brazílski autori v štúdiu zo septembra 2020 uvádzajú, že v súbore 15 hospitalizovaných MG pacientov 13 pacienti (86,7%) vyžadovali hospitalizáciu na jednotke intenzívnej starostlivosti, 11 pacienti (73,3%) vyžadovali UPV, 5 pacienti (33,3%) bolo liečených pre exacerbáciu MG v súvislosti s infekciou COVID-19 metódami intervenčnej imunoterapie (4x IVIg, 1x plazmaferéza), 5 pacienti (33,3%) zomreli<sup>(12)</sup>. Muppidi et al. uverejnili v októbri 2020 výsledky z medzinárodného registra pacientov s MG, ktorí prekonali COVID-19 (CARE-MG)<sup>13</sup>. Z 91 registrovaných myastenikov mali až 36 pacienti (40,0%) exacerbáciu MG alebo myastenickú krízu v súvislosti s COVID-19, z nich 24 MG pacienti (26, 0%) zomreli v súvislosti s infekciou COVID-19<sup>(13)</sup>.

V protiklade k výsledkom Muppidiho et al. sme v našom súbore 75 MG pacientov ťažší priebeh infekcie COVID-19 zaznamenali len u 24 pacientov (32,0%) a UPV vyžadovali len 10 pacienti (13,3%). V našom súbore zomreli 12 pacienti (16,0 %), z nich 9 (12,0%) v kauzálnej súvislosti s infekciou COVID-19, u 3 pacientov (4,0%) boli príčinou úmrtia pridružené komorbidity.

Exacerbáciu MG v súvislosti s infekciou COVID-19 sme zaznamenali len u 4 pacientov (5,3 %). Tento výrazný rozdiel oproti vysokému výskytu exacerbácií MG uvádzaných vo vyššie citovaných prácach<sup>(12,13)</sup> je spôsobený faktom, že tieto práce analyzovali pacientov s ťažkými formami MG, ktoré vyžadovali hospitalizáciu. Jednalo sa nielen o pacientov s ťažkým priebehom MG, ale obvykle súčasne s ťažkým priebehom infekcie COVID-19, čo vysvetľuje nepriaznivé výsledky týchto štúdií<sup>(12,13)</sup>. Na rozdiel od nášho súboru MG pacientov, v uvedených prácach neboli analyzovaní ambulantne liečení pacienti s ľahkými formami MG, u ktorých podľa našich skúseností, aj podľa pozorovaní Reina et al., prebiehala infekcia COVID-19 s podstatne ľahším priebehom, pacienti nevyžadovali hospitalizáciu<sup>(11)</sup>. V našej štúdiu sme analyzovali pomerne veľký súbor 75 MG pacientov za relatívne dlhé časové obdobie (jeden rok), do ktorého boli zahrnutí všetci identifikovaní pacienti s diagnostikovanou MG a súčasťou infekciou COVID-19. Klinický najľahší priebeh infekcie COVID-19 sme zaznamenali u MG pacientov vo farmakologickej remisii na dlhodobú udržiavajúcu imunosupresívnu liečbu azatioprínom (obvykle 100 mg/deň).

Jakubíková et al. publikovali štúdiu 93 pacientov dispenzarizovaných s MG v ČR s potvrdenou infekciou COVID-19<sup>(14)</sup>. Ťažkú bronchopneumóniu spôsobenú COVID-19 zaznamenali u 35 pacientov (37,6%), v súvislosti s COVID-19 zomrelo 10 pacientov (10,7%), exacerbácie MG v súvislosti s infekciou COVID-19 sa vyskytli u 14 pacientov (15,1%).

Na pomerne priaznivom priebehu infekcie COVID-19 u našich MG pacientov a najmä na nízkom výskyte exacerbácií MG len u 4 pacientov (5,3%) sa rozhodujúcou mierou podieľala veľmi dobrá klinická kompenzácia MG u vysokého počtu pacientov pred ochorením na infekciu COVID-19. V našom súbore sme ťažší priebeh COVID-19 zaznamenali len u pacientov s generalizovanou MG. Ani u jedného MG pacienta v SR sme nezaznamenali vznik myastenickej krízy v priebehu infekcie COVID-19.

Veľmi dobrý klinický stav výraznej väčšiny myastenikov v SR je dôsledkom včasného určenia správnej diagnózy, rýchlo indikovanej adekvátnej liečby v účinných dávkach, v prípade potreby intervenčnej imunoterapie (IVIg, plazmaferéza) a v indikovaných prípadoch tymektómie (hyperplázia týmu, tymómy) a kvalitnej dispenzarizácie pacientov s MG nielen v Centre pre neuromuskulárne ochorenia, ale aj na ďalších pracoviskách v SR<sup>4</sup>.

Ako závažné rizikové faktory nepriaznivého priebehu infekcie COVID-19 u pacientov s MG sme identifikovali vysoký vek a výskyt jednej a najmä viacerých komorbidít. Vysoký vek a komorbidita sú významné rizikové faktory pre závažný priebeh infekcie COVID-19 aj u bežnej populácie<sup>(2,3)</sup>.

Ako rizikový faktor sa javí nedostatočná kompenzovaná MG, ktorá sa vyskytla častejšie v skupine s ťažším priebehom COVID-19 v porovnaní so skupinou s ľahším priebehom (25,0% vs 13,7%). Aj v súbore MG pacientov z ČR sa ako rizikový faktor ťažkého priebehu COVID-19 identifikovala nedostatočná kompenzácia MG a preexistujúca respiračná insuficiencia so signifikantne nižšími hodnotami úsilnej vitálnej kapacity v predchorobí<sup>(14)</sup>.

Jakubíková et. al.<sup>(14)</sup> identifikovali ako rizikové faktory nepriaznivého priebehu infekcie COVID-19 liečbu vyššími dávkami kortikosteroidov v predchorobí a recentnú liečbu rituximabom. Žiadny z našich MG pacientov a súčasťou infekciou COVID-19 nebol liečený rituximabom. Nízke udržiavacie dávky kortikosteroidov a dávky imunosupresívnych preparátov nemali vplyv na závažnosť priebehu COVID-19<sup>(14)</sup>. V našom súbore pacienti s ťažším priebehom infekcie užívali častejšie kortikosteroidy ako pacienti s ľahším priebehom COVID-19 (87,5% vs 46,9%). V prípade exacerbácie MG počas infekcie COVID-19 neodporúčame zvyšovať dávky kortikosteroidov, ale ordinovať liečbu IVIg<sup>(8)</sup>. Dávky kortikosteroidov sa neodporúčajú zvyšovať ani v úvode liečby COVID-19 s cieľom potlačiť rozvoj cytokínovej búrky<sup>(15)</sup>. V našom súbore sme klinicky najľahší priebeh infekcie COVID-19 zaznamenali u MG pacientov vo farmakologickej remisii na udržiavacej imunosupresívnej liečbe azatioprínom (obvykle 100 mg/deň).

## Záver

Ako najvýznamnejšie rizikové faktory ťažkého priebehu infekcie COVID-19 u 75 pacientov s MG v našom súbore sme identifikovali vyšší vek nad 70 rokov a výskyt komorbidít. U MG pacientov mladších ako 50 rokov bol priebeh infekcie COVID-19 vo väčšine prípadov mierny.

## Literatúra

1. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20 (6): 339-341.
2. Booth A, Reed AB, Ponzo S, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 16(3): e0247461. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247461>
3. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marscholke M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection* 2021; 49 (1): 15–28.
4. Špalek P. Myasténia gravis. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104 (1): 7-24.
5. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology* 2020; 94 (22): 959-969.
6. Gilhus NE, Romi F, Hong Y, Skeie GO. Myasthenia gravis and infectious disease. *J Neurol* 2018; 265:1251-1258.
7. Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbation of Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve* 2019; 60 (6):693-699.
8. Špalek P. Myasténia gravis a pandémia COVID-19. *Neurol prax* 2020; 21 (2): 142.
9. Singh S, Govindarajan R. COVID-19 and generalized myasthenia gravis exacerbation: A case report. *J Neurol Neurosurg* 2020;196: 106045. doi: 10.1016/j.clineuro.2020. 106045. Epub 2020 Jun 25.

V porovnaní s výsledkami viacerých publikovaných prác sme v našom súbore MG pacientov zaznamenali ťažký priebeh infekcie COVID-19 u nízkeho počtu pacientov. Hospitalizáciu s oxygenoterapiou a v 10 prípadoch aj s UPV pre závažnosť infekcie COVID-19 vyžadovali 24 pacienti s MG (32%). V kauzálnej súvislosti s koronavírusovou infekciou zomreli 9 pacienti s MG, traja zomreli z iných príčin. 51 MG pacientov (68%) malo mierny priebeh infekcie COVID-19 bez nutnosti hospitalizácie. Exacerbácia MG počas infekcie COVID-19 vznikla len u 4 pacientov. Myastenická kríza sa počas infekcie COVID-19 nevyskytla ani u jedného pacienta. Klinicky najľahší priebeh infekcie COVID-19 sme zaznamenali u MG pacientov vo farmakologickej remisii na udržiavacej imunosupresívnej liečbe azatioprínom.

Včasne diagnostikovaná, správne liečená a klinicky dobre kompenzovaná MG, optimálne v klinickej alebo farmakologickej remisii, sú z prognostického hľadiska rozhodujúce pre priaznivý priebeh infekcie COVID-19. U všetkých pacientov s MG je významné dodržiavanie protiepidemických opatrení a vakcinácia, kriticky najdôležitejšie sú u pacientov nad 70 rokov a u pacientov s viacerými komorbiditami. Pacienti s MG majú byť prednostne vakcinovaní proti infekcii vírusom SARS-CoV-2. Riziko komplikácií infekcie COVID-19 u pacientov s MG vysoko prevyšuje potenciálne riziko vedľajších reakcií po očkovaní proti COVID-19<sup>(16)</sup>. Závažnejšiu kontraindikáciu proti tejto vakcinácii sme nezaznamenali ani u jedného pacienta s MG. V Centre pre neuromuskulárne ochorenia sme už na jar 2021 iniciovali pozitívnu vakcinačnú kampaň pre pacientov s myasténiou gravis, ale aj pre pacientov s ďalšími autoimunitnými neuromuskulárnymi ochoreniami (chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia, multifokálna motorická neuropatia, multifokálna akvirovaná demyelinizačná senzitivná a motorická neuropatia, Lambert-Eatonov myastenický syndróm, akvirovaná neuromyotónia, myozitídy). Žiadny kompletne očkovaný pacient s myasténiou gravis a ďalšími autoimunitnými neuromuskulárnymi ochoreniami nemal po vakcinácii žiadne závažnejšie vedľajšie reakcie a nebol ani infikovaný vírusom SARS-CoV-2.

## Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.  
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia  
Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia  
Neurologická klinika SZU a UNB  
Univerzitná nemocnica Bratislava - Ružinov  
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava  
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

10. Anand P, Slama MCC, Kaku M et al. COVID-19 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2020; 62: 254-258.
11. Rein N, Haham N, Orenbuch-Harroch E et al. Description of 3 patients with myasthenia gravis and COVID-19. *Neurol Sci* 2020; 5; 417:117053. doi: 10.1016/j.jns.2020.117053. Epub 2020 Jul 22.
12. Camelo-Filho AE, Silva AMS, Estephan EP et al. Myasthenia Gravis and COVID-19: Clinical Characteristics and Outcomes. *Front Neurol* September 2020; doi.org/10.3389/fneur.2020.01053
13. Muppidi S, Guptill JT, Jacob S et al. COVID-19-associated risks and effects in myasthenia gravis (CARE-MG). *Lancet Neurol.* 2020; 19 (12): 970-971.
14. Jakubikova M, Tyblova M, Tesar A et al. Predictive factors for a severe course of COVID-19 infection in myasthenia gravis patients with an overall impact on myasthenic outcome status and survival. *Eur J Neurol*, June 2021; doi.org/10.1111/ene.14951
15. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395:473-475.
16. Jeseňák M, Urbančíková I, Košťuriak R. Vademékum očkovania proti COVID-19. A-medi management, s.r.o. Bratislava 2021, 187 s.