

COVID-19 u nemocných s myasthenia gravis

COVID-19 in patients with myasthenia gravis

Souhrn

K exacerbaci myasthenia gravis (MG) dochází často při různých infekcích. Onemocnění COVID-19, které se vyznačuje postižením plic se selháním respirace, masivní zánětlivou reakcí a vysokou úmrtností, může vést ke zhoršení řady neuromuskulárních poruch vč. MG. Jednotlivé publikované soubory nemocných s MG a COVID-19 jsou značně variabilní a liší se tíží nemoci i zvoleným terapeutickým přístupem. V našem souboru 11 nemocných s MG se u 3 pacientů jednalo o výrazné zhoršení a u dalších 4 o mírné zhoršení klinických myastenických příznaků. U 3 nemocných byly intravenózně aplikovány vysoké dávky methylprednisolonu, u dvou nemocných byla zvýšena perorální dávka prednisonu na 40 mg/60 mg, jeden nemocný byl léčen imunoglobulinem intravenózně (2 g/kg) a jednomu byl podán remdesivir. U 88leté ženy byla MG diagnostikována až po prodělání infekce COVID-19. 77letý muž po 6 dnech mechanické ventilace zemřel. Infekce COVID-19 vede u značné části nemocných s MG k exacerbaci klinických příznaků. Jde zejména o poruchu ventilace, kdy se zvýšená svalová únavnost v rámci MG kombinuje se zánětlivými změnami plicního parenchymu.

Abstract

Various infections can frequently lead to the exacerbation of myasthenia gravis (MG). COVID-19 infection characterized by lung impairment with respiration failure, massive inflammatory reaction and high mortality may lead to worsening of many neuromuscular disorders including MG. Published series of patients with MG and COVID-19 are considerably variable and differ in disease severity and selected therapeutic approach. In our group of 11 MG patients, substantial worsening was present in 3 patients, and in 4 there was a mild worsening of clinical myasthenic symptoms. In 3 patients, we used high doses of methylprednisolone intravenously, in 2 patients, the oral doses of prednisone were increased to 40 mg/60 mg a day, 1 patient was treated with intravenous immunoglobulin (2 g/kg), and 1 was treated with remdesivir. An 88-year-old woman was diagnosed with MG after COVID-19 infection. A 77-year-old man died after 6 days of mechanical ventilation. COVID-19 infection leads to an exacerbation of clinical symptoms in a large proportion of MG patients with ventilation disorder due to increased muscle fatigue and inflammatory changes in the lung parenchyma.

Úvod

Infekce virem SARS-CoV-2 (COVID-19) se velmi rychle rozšířila po světě a brzy se stala pandemií. COVID-19 je charakterizován závažným postižením plic se selháním respirace, masivní zánětlivou reakcí a vysokou úmrtností. Mezi neurologické projevy této infekce patří postižení CNS, periferního nervového systému (PNS) i kosterního svalstva. Mezi poruchy CNS se řadí CMP, encefalo-

patie, epileptické záchvaty i status epilepticus, akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM), meningoencefalitida. V rámci postižení PNS jsou to akutní polyradikuloneuritida (demyelinizační i axonální formy), mononeuropatie (n. VII.), polyneuropatie kriticky nemocných a poruchy chemosenzitivního systému s anosmií a ageuzií. V rámci postižení neuromuskulárního systému se objevuje zejména bolestivá myalgie s hyperCKé-

mií a slabostí, myopatie kriticky nemocných i exacerbace myasthenia gravis (MG) či její manifestace [1]. V terapii COVID-19 se u těžkých případech zkoušejí inhibitory interleukinů (tocilizumab) a další protizánětlivé léky. Není zatím jasné, zda je COVID-19 příčinou těžkých průběhů nervosvalových nemocí např. u MG, kde je výraznou komplikací slabost dýchacích svalů. Tito nemocní jsou také dlouhodobě léčení imunosupresí [2,3].

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

E. Ehler^{1,2}, N. Medová¹, Z. Wurst¹, T. Peisker³, P. Vaško³, I. Štětkařová³

¹ Neurologická klinika, Pardubická Krajská Nemocnice

² Fakulta zdravotnických studií Univerzity Pardubice

³ Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha



doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN
Neurologická klinika
Pardubická Krajská Nemocnice
Kyjevská 44
530 03 Pardubice
e-mail: edvard.ehler@nempk.cz

Přijato k recenzi: 23. 2. 2021

Přijato do tisku: 1. 7. 2021

Klíčová slova

myasthenia gravis – COVID-19 – imunosuprese – exacerbace

Key words

myasthenia gravis – COVID-19 – immunosuppression – exacerbation

Tab. 1. Charakteristika souboru nemocných s COVID-19 a MG.

Pacienti	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
věk (roky)	81	58	80	70	74	52	48	70	77	77	88
pohlaví	muž	muž	muž	muž	muž	muž	muž	muž	muž	žena	žena
trvání MG (roky)	8	2	1,5	5	7	3	2	3	0,6	6	Ne
komorbidity	VAS	0	HN, Dysl	DM, Dysl	DM, HN, Dysl	HN	HN	DM, Dysl	HN	HTH	HN, Dysl, HTH, glaukom
MGFA při COVID-19	IIb	III	III	IIa	IIb	I	III	I	III	I	IIb
léčba MG – doma	Pr 5 mg obden	Pr 20 mg Az 100 mg	Pr 40 mg	Az 100 mg	Pr 5 mg	Pr 20 mg Az 100 mg	Pr 40 mg Az 150 mg	Az 50 mg	Pr 20 mg Az 100 mg	ne	ne
léčba MG – při hospitalizaci	idem 3 g MP iv	idem Pr 40 mg	idem Pr 60 mg	idem	idem	3 g MP iv	IVIG 2 g/kg	idem	5 g MP iv	Pr 20 mg	Pr 10 mg PYR 90 mg
léčba COVID-19	CFT, Klacid	CFT	CFT, NGS	CFT	CFT, Klacid	CFT, Klacid, Remd	CFT, Klacid MP	Aug, AZM, CFT	CFT	CFT	ne
respirační podpora	nosní	nosní	HF	nosní	ne	HF	HF	nosní	Int + UPV	HF, UPV	ne
exacerbace MG	diplopie, dysfagie	dysartrie	ne	myalgie	ne	ne	diplopie, HK, hlava	ne	hlava, slabý	ptóza, general. slabost	ptóza, dysfagie
hospitalizace (dny)	16	20	17	18	amb	14	19	22	6	15	10

amb – ambulantní; Aug – amoxicilin (Augmentin); Az – azathioprin (Imuran); AZM – azithromycin; CFT – ceftriaxon; DM – diabetes mellitus; Dysl – dyslipidémie; HF – high flow oxygen; HK – horní končetiny; HN – arteriální hypertenze; HTH – hypothyreóza; Int – intubace; IVIG – intravenózní imunoglobuliny; Klacid – klarithromycin; MG – myasthenia gravis; MGFA – klinická klasifikace myastenie (Myasthenia Gravis Foundation of America); MP – methylprednisolon (Solu Medrol iv); NGS – nazogastrická sonda; Pr – prednison; PYR – pyridostigmin; Remd – remdesivir; UPV – umělá plicní ventilace; VAS – vertebrogenní algický syndrom

Naše práce shrnuje poznatky o MG a infekci COVID-19 v době zaslání příspěvku (únor 2021). Ve své práci se zabýváme vztahem infekce COVID-19 a MG – zda a v jakém procentu dochází ke zhoršení průběhu MG, zda je racionální pokračovat v dlouhodobé léčbě, zda existují léky, kterým je třeba se vyhnout, zda infekce COVID-19 může být spouštěčem pro rozvoj MG [1–4].

V tomto článku uvádíme soubor 10 nemocných, u kterých byla MG diagnostikována před vypuknutím infekce COVID-19. U jedné nemocné se projevila MG až v rámci prodělané infekce COVID-19. U více než poloviny nemocných došlo k prohloubení myastenických potíží, u třetiny z nich se vyskytlo výrazné zhoršení s nutností specializované léčby.

Materiál a metodika

Od října 2020 do začátku února 2021 onemocnělo infekcí COVID-19 celkem 11 osob s MG, kteří byli vedeni v neuromuskulárních centrech v ČR. Do našeho souboru

jsme zařadili všechny nemocné s COVID-19 a MG. Jednalo se o 2 ženy a 9 mužů ve věku 48–88 (průměr 70) let. U všech osob kromě jedné (pacientka č. 11) byla MG diagnostikována dlouho před nástupem infekce COVID-19 (0,6–8 let). Kromě jednoho nemocného, který byl léčen ambulantně, byli všichni hospitalizováni na specializovaných „COVID“ odděleních. Myastenici byli sledováni v neuromuskulárních centrech, vedení v registru (MyReg) a vždy bylo provedeno klinické vyšetření se zaměřením na MG, dále škály – Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), Modified Glasgow Composite Scale (MGCS), spirometrie vsedě, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) a dotazník Myasthenia Gravis Quality of Life (MGQL-15).

Výsledky

V tab. 1 uvádíme v přehledu charakteristiku námi sledovaného souboru nemocných s COVID-19 a MG. Jsou uvedeny klinický obraz MG, dlouhodobá imunosupresivní

léčba (prednison), délka trvání MG, příznaky COVID-19 a délka hospitalizace, nutnost respirační podpory, aj.

U jednoho nemocného nebyly prokázány protilátky proti acetylcholinovým receptorům (ACHR) ani anti-MuSK (pacient č. 7). 77letý muž (pacient č. 9), léčený více než 6 měsíců pro generalizovanou formu MG, byl v průběhu několika hodin resuscitován, intubován a napojen na ventilátor a léčen na oddělení ARO. Po 6 dnech zemřel. Všichni nemocní byli léčení antibiotiky pro nasedající bakteriální plicní infekci (cefalosporiny samostatně či v kombinaci s klarithromycinem; jednomu nemocnému byl podán azithromycin, po neurologické konzultaci změněn na cefalosporin), dostávali preventivní dávku enoxaparínu (dle hmotnosti), dále isoprinosin 500 mg v dávce 3x 2 tablety po celou dobu hospitalizace (kromě pacientek č. 10 a 11). Jeden nemocný byl léčen remdesivirem. Kyslíkem byli léčení všichni hospitalizovaní kromě jedné nemocné. U 4 osob se jednalo o vysokoprůtokovou léčbu po-

mocí masky, dva nemocní byli po orotracheální intubaci napojeni na ventilátor. Postižení parenchymu plic (dle CT hrudníku) bylo u hospitalizovaných nemocných v rozmezí 25–75 % (75 % u dvou nemocných).

Výrazné zhoršení myastenických potíží bylo přítomno u 3 nemocných. U tří nemocných jsme podali intravenózně methylprednisolon (Solu Medrol iv 3, 3 a 5 g); jednomu nemocnému jsme nasadili intravenózně imunoglobuliny (IVIg, 2 g/kg v průběhu 5 dnů, v celkové dávce 180 g). Při hospitalizaci byla nemocným ponechána jejich dosavadní dávka imunosupresivních léčiv a pyridostigminu, u dvou osob jsme navýšili prednison o 20 mg na 40, resp. 60 mg. U jedné nemocné (pacientka č. 11), které ještě nebyla diagnostikována MG, došlo při infekci COVID-19 k provokaci MG se zhoršením ptózy a polykání. Infekce COVID-19 u ní měla mírný průběh. Pacientce byl podán prednison 10 mg a pyridostigmin 90 mg s výrazným ústupem klinických obtíží.

Délka hospitalizace v našem souboru nemocných byla 6–22 (průměr 15,7) dnů.

Diskuze

Onemocnění COVID-19 je často provázeno pneumonií, cytokinovou bouří či myogenní lézí, které mohou zhoršovat myastenické příznaky. Asi u 10 % nemocných s COVID-19 se vyvíjí bolestivá svalová slabost s výraznou hyperCKémií. Přímá invaze virů do svalu byla prokázána pouze v ojedinělých případech. Dalakas předpokládá autoimunitní patogenезi vzniku bolestivé myogenní léze napodobující nekrotizující autoimunitní myozitidu [4]. Myopatie se může současně s MG podílet na slabosti a únavnosti [5]. V našem souboru jsme se nesetkali s výraznějšími bolestmi svalů ani s hyperCKémií.

Asi u 15–20 % osob s MG se vyskytuje myastenická krize, kde je infekce nejčastější příčinou této krize [6]. Rovněž infekce COVID-19 může vyvolat myastenickou krizi. Terapie myastenické krize spočívá v aplikaci IVIG či terapeutické plazmaferézy. U myastenické krize provokované COVID-19 se doporučuje podání plazmaferézy ze dvou důvodů. Jednak současně preparáty imunoglobulinů dosud neobsahují protilátky proti COVID-19 a jednak plazmaferéza odstraní zánětlivé cytokiny, které mohou vyvolávat myastenickou krizi [7]. V našem souboru jsme myastenickou krizi nediodagnostikovali.

Palivai et al [7] popisují 6 nemocných s MG, z nichž 5 mělo protilátky anti-ACHR a jeden anti-MuSK. U všech došlo ke zhoršení myas-

tenických příznaků po vzniku bolestí v krku, horečce, kašli a dušnosti. Dva z nich vyžadovali umělou plicní ventilaci. U 4 se pokračovalo v léčbě kortikoidy a 2 byli léčeni IVIG. Mykofenolát mofetil byl v době hospitalizace vzhledem k infekci COVID-19 vysazen u 2 osob. Po dimisi byl u obou osob s MG znovu nasazen.

Vztah hladiny protilátek anti-ACHR a tíže myastenických potíží je rovněž důležitou otázkou. V našem souboru 11 nemocných s MG mělo 10 nemocných pozitivní nález protilátek proti ACHR a u jednoho nemocného nebyly prokázány protilátky proti ACHR ani proti MuSK. Tento seronegativní nemocný (č. 7) měl těžký průběh s výrazným zhoršením myastenických příznaků. Další nemocní (č. 4 a č. 5) měli vyšší hladiny protilátek a MG se u nich nezhoršila. V našem souboru neměla výše hladiny protilátek anti-ACHR vztah k intenzitě myastenických symptomů.

Dochází k exacerbaci myastenických potíží v průběhu infekce COVID-19? V prezentovaném souboru se při infekci COVID-19 zhoršily myastenické potíže u 7 osob (3x výrazně a 4x mírně). U tří nemocných jsme aplikovali intravenózně 2x 3 a jednou 5 g methylprednisolonu. Jeden nemocný byl léčen IVIG. U dvou nemocných jsme zvýšili denní dávku prednisonu o 20 mg.

Camelo-Filho et al [3] uvádějí soubor 15 osob s MG ze 4 nemocnic v Sao Paulo, kteří byli hospitalizováni pro COVID-19. Většina z nich měla těžký průběh nemoci. Celkem 87 % bylo přijato na JIP, 73 % vyžadovalo mechanickou ventilaci, 27 % léčbu kyslíkem nosní kanylou, 30 % zemřelo. Předchozí imunosupresivní léčba nebyla sdružena s těžším průběhem infekce COVID-19. Vzhledem ke zhoršení MG byli 4 nemocní s MG léčeni plazmaferézou a 1 nemocný dostával imunoglobuliny. Všech 5 nemocných na tuto léčbu reagovalo příznivě. V souboru našich nemocných byl průběh MG podstatně lehčí; pouze jeden nemocný měl těžký průběh plicní infekce spolu s výrazným zhoršením myastenických potíží, kdy jsme byli nuceni přistoupit k mechanické ventilaci. Tento nemocný po 6 dnech zemřel. Pouze 2 dny byla ventilována 77letá nemocná s následným výrazným zlepšením stavu. U dalších 5 nemocných došlo ke zhoršení myastenických příznaků.

Infekce COVID-19 může také výjimečně MG vyvolat. Jsou nacházeny protilátky proti ACHR [7]. MG se nejčastěji manifestuje 5–7 dnů po začátku febrilií. U 65leté nemocné se projevila pouze okulární forma

MG, ale s nálezem výrazně pozitivních protilátek anti-ACHR 7,39 nml/l (< 0,02) [8]. Huber et al [9] popsali rozvoj okulární formy myastenie vč. protilátek anti-ACHR u 21leté dosud zdravé ženy. Nemocná byla léčena IVIG a pyridostigminem s úplnou úpravou potíží. I v našem souboru jsme zaznamenali 88letou nemocnou, u které byla nově diagnostikována MG v souvislosti s infekcí COVID-19. Infekce COVID-19 může být spouštěčem MG, ale také se může v průběhu infekce COVID-19 latentní MG demaskovat.

V terapii COVID-19 je doporučeno u nemocných s MG nepoužívat léky, které zhoršují nervosvalový přenos, např. chlorochin, hydrochlorochin, azitromycin a makrolidová antibiotika [10]. Na podkladě standardu International MG/COVID-19 Working Group má být terapeutická rozvaha individualizovaná. Myastenici mají pokračovat v zavedené léčbě a nemají léčbu přerušit či ukončit. Není prokázáno, že by léčba pyridostigminem zvyšovala riziko infekce COVID-19. Rovněž nejsou důkazy, že by intravenózní podání imunoglobulinů či léčebná plazmaferéza byly asociovány se zvýšeným rizikem infekce COVID-19. Eculizumab, monoklonální protilátka proti frakci 5 komplementu, nezvyšuje náchylnost ke COVID-19 [11]. Je však třeba zvážit přerušení současné imunosupresivní terapie, tj. azathioprin, mykofenolát mofetil, cyklosporin, aj. [12]. Na podkladě expertního konsenzu se doporučuje vyhodnotit klinický stav nemocného, věk a komorbidity a zvážit vysazení mykofenolátu [13]. Naopak cyklosporin a metotrexát se v průběhu infekce COVID-19 ponechávají. Není doporučeno podávat rituximab; rovněž se nemá primárně nasazovat [14]. V souboru našich nemocných byl jednomu 80letému pacientovi nasazen azitromycin, který byl po neurologickém konziliu změněn na ceftriaxon.

Koronavirová pneumonie je závažným klinickým nálezem, proto i vyšetření plic má pro nemocné velkou důležitost. Z našich nemocných neměl pouze ambulantně léčený pacient zhotoven rentgen plic. Byl vyšetřen infekcionista, který klinicky vyšetřil plíce auskultační metodou a provedl laboratorní odběry. Všech 10 hospitalizovaných nemocných mělo CT hrudníku s nálezem postižení plicního parenchymu v 25–75 % (dvakrát 75 %) a u 3 z nich byl při příjmu proveden RTG plic. Dvakrát nebyl při přijetí zřejmý zánětlivý nález; ten se prokázal až při vyšetření CT hrudníku v průběhu

hospitalizace. I v našem souboru myasteniků byly v popředí problémy související se zánětlivou pneumonií. U 3 nemocných našeho souboru došlo k výraznému zhoršení myastenických potíží, které však příznivě reagovalo na léčbu a do 3 měsíců zcela odeznělo.

Nejnebezpečnější komplikací léků užívaných proti COVID-19 (azithromycin, lopinavir, ritonavir) je prodloužení intervalu QTc s následnou komorovou arytmií. Nemocní s neuromuskulárními chorobami mají obecně zvýšené riziko poruch srdečního rytmu. Za účelem minimalizace vzniku těchto komplikací se doporučuje průběžně sledovat EKG a zhodnotit interval QTc. Je nutno vysadit léky, které zvyšují riziko arytmií [9]. U myasteniků je nutno průběžně kontrolovat kvalitu polykání. Vzhledem k tomu, že u COVID-19 je pouze nevelký pocit dušnosti i při saturaci krve kyslíkem < 90 %, je nutno sledovat hodnoty saturace a provádět opakované kontroly spirometrie, případně hodnoty krevních plynů (Astrup). U nemocných s těžkou respirační infekcí je indikována vysokoprůtoková oxygenoterapie (high flow nasal oxygene; HFNO). U této metody se využívá těsné kanyly zavedené do nosu a je možno podávat až 60 l/min, přičemž frakce kyslíku dosahuje až 90 %. Z nežádoucích vedlejších účinků je možnost rozvoje pneumotoraxu či pneumomediastina. HFNO tak představuje významnou možnost oxygenace mezi prostým přívodem kyslíku nosem a intubací. Přívod kyslíku se má zvyšovat k dosažení saturace > 90 %. Při nedostatečné saturaci se nesmí otálet s orotracheální intubací nemocného a následnou mechanickou ventilací [9].

Závěr

Infekce COVID-19 provokuje zhoršení MG asi u 50 % nemocných, z nichž pouze u menší části je zhoršení výrazné. Jedná se zejména o poruchu ventilace, kdy se zvýšená svalová únavnost kombinuje se zánětlivými změnami plicního parenchymu. Exacerbace myastenické symptomatologie však není ve vztahu k výši protilátek proti ACHR. Chronická imunosupresivní léčba (kortikoidy a imunosupresiva) se má podávat i v průběhu infekce COVID-19. Výjimku tvoří pouze mykofenolát mofetyl, který se doporučuje po dobu infekce COVID-19 zcela vysadit. Myastenické potíže může zhoršit azitromycin, proto se má použít jiné antibiotikum. V průběhu infekce COVID-19 se nedoporučuje podávat rituximab ani jiné monoklonální protilátky namířené proti CD20 antigenu na povrchu B-buněk. Při zhoršení myastenického syndromu je indikována plazmaferéza či intravenózní podání imunoglobulinů. Je nezbytné sledovat případný rozvoj myastenické krize.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Grantová podpora

Podpořeno grantovým projektem UK Progres Q35.

Literatura

1. Berlit P, Bösel J, Gahna G et al. „Neurological manifestations of COVID-19“ – a guideline of the German society of neurology. *Neurol Res Pract* 2020; 2: 51. doi: 10.1186/s42466-020-00097-7.
2. Anand P, Slama MCC, Kaku M et al. Covid-19 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2020; 62(6): E87–E88. doi: 10.1002/mus.27062.

3. Camelo-Filho AE, Silva AMS, Estephan EP et al. Myasthenia gravis and COVID-19: clinical characteristics and outcomes. *Front Neurol* 2020; 11: 1053. doi: 10.3389/fneur.2020.01053.
4. Dalakas MC. Inflammatory myopathies: update on diagnosis, pathogenesis and therapies, and COVID-19 related implications. *Acta Myol* 2020; 39(4): 289–301. doi: 10.36185/2532-1900-032.
5. Sharifian-Dorche M, Huot P, Osherova M et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* 2020; 417: 117085. doi: 10.1016/j.jns.2020.117085.
6. Moschella P, Roth P. Isolated COVID-19 infection precipitates myasthenia gravis crisis: a case report. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2020; 4(4): 524–526. doi: 10.5811/cpcem.2020.9.49049.
7. Paliwal VK, Garg RK, Gupta A et al. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurol Sci* 2020; 41(11): 3039–3056. doi: 10.1007/s10072-020-04708-8.
8. Sriwastava S, Tandon M, Kataria S et al. New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID-19: a novel case report and literature review. *J Neurol* 2020; 268(8): 2690–2696. doi: 10.1007/s00415-020-10263-1.
9. Huber M, Rogozinski S, Puppe W et al. Postinfectious onset of myasthenia gravis in a COVID-19 patient. *Front Neurol* 2020; 11: 576153. doi: 10.3389/fneur.2020.576153.
10. Kalita J, Tripathi A, Dongre N et al. Impact of COVID-19 pandemic and lockdown in a cohort of myasthenia gravis in India. *Clin Neurol Neurosurg* 2021; 202: 106488. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106488.
11. Costamagna G, Abati E, Bresolin N et al. Management of patients with neuromuscular disorders at the time of the SARS-CoV-2 pandemic. *J Neurol* 2020; 268(5): 1580–1591. doi: 10.1007/s00415-020-10149-2.
12. Losy J. SARS-CoV-2 infection: symptoms of the nervous system and implications for therapy in neurological disorders. *Neurol Ther* 2021; 10(1): 31–42. doi: 10.1007/s40120-020-00225-0.
13. Dalakas MC. Progress in the therapy of myasthenia gravis: getting closer to effective targeted immunotherapies. *Curr Opin Neurol* 2020; 33(5): 545–552. doi: 10.1097/WCO.0000000000000858.
14. Ramaswamy SB, Govindarajan R. COVID-19 in refractory myasthenia gravis – a case report of successful outcome. *J Neuromuscul Dis* 2020; 7(3): 361–364. doi: 10.3233/JND-200520.