

ANÀLISI DEL TÍTOL D'ANTICOSSOS ANTI-AChR I LA SEVA CORRELACIÓ CLÍNICA EN PACIENTS AMB MIASTENIA GRAVIS SEROPOSITIVA

Autora: Alba Ramos Fransi / Directora: Dra I. Illa Sendra

Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Treball final Màster Oficial "INVESTIGACIÓ CLÍNICA APLICADA EN CIÈNCIES DE LA SALUT"

Juny del 2013

INDEX DELS CONTINGUTS

- Resum	
- Introducció	1
○ Hipòtesis	2
○ Objectius	2
- Materials i Mètodes	3
- Resultats	5
○ Primera part	6
○ Segona part	6
- Discussió	9
- Conclusions	12
- Bibliografia	13
- Annex	15

RESUM

Els anticossos contra el receptor de l'acetilcolina (AChR) representen el principal mecanisme patogènic en la Miastènia Gravis. Tot i ser una de les principals eines per al diagnòstic d'aquesta entitat, la seva utilitat com a biomarcador durant el seguiment de la malaltia és desconeguda.

Hem realitzat un estudi amb 77 pacients dels que disposem d'un mínim de 3 determinacions del títol d'anticossos durant el seguiment, determinant-ne l'estat clínic en cada moment i els tractaments rebuts.

En tot el seguiment de la malaltia un 71'4% dels pacients van disminuir el títol d'anticossos en contra d'un 28'6% de pacients que no ho van fer, existint una correlació estadísticament significativa entre la variació dels anticossos i l'evolució clínica dels pacients. Al estudiar les fluctuacions clíniques durant l'evolució, s'ha detectat que existeix una tendència a modificar el títol d'anticossos d'acord amb la variació clínica en cada moment donat.

Per tant, la determinació seriada del títol d'anticossos en els pacients amb MG és una mida dels canvis clínics i pot ser d'utilitat durant el seguiment i davant determinades decisions terapèutiques. Per corroborar les dades hem començat l'estudi prospectiu que ens determinarà amb seguretat la validesa d'aquests resultats preliminars, de rellevància clínica.

INTRODUCCIÓ

La Miastènia Gravis (MG) és una malaltia d'etiologia desconeguda però de patogènia immunològica, mediada per anticossos enfront a diferents proteïnes de la membrana post-sinàptica de la unió neuromuscular. Aquests anticossos provoquen una alteració en la transmissió sinàptica entre la neurona motora i la fibra muscular, produint de forma característica una fatigabilitat que es defineix com l'aparició de debilitat objectiva després de realitzar un exercici repetit.

Els anticossos (Ac) més freqüents en aquesta malaltia són aquells contra el receptor de l'Acetilcolina (antiAChR), que poden detectar-se en el sèrum de fins al 85% dels pacients (1). Dels pacients que no formen part d'aquest grup, un 50% tenen Ac enfront la Tirosin-kinasa múscul específica (antiMUSK) (2). La resta de casos són considerats seronegatius ja que no és possible determinar quina és la proteïna reconeguda, probablement per presència d'Ac contra AChR a nivells no detectables amb les proves convencionals (3) o bé perquè s'uneixen a altres proteïnes com la LRP4+ (4) o d'altres encara desconegudes.

Els Ac antiAChR són Immunoglobulines G (Ig G) del tipus 1 o 3 que produeixen una destrucció del nombre de receptors nicotínics de l'acetilcolina principalment per 3 mecanismes: la modulació antigènica, l'activació del complement i el bloqueig del lloc d'unió de l'acetilcolina (5). Dins aquests Ac, però, existeix una gran variabilitat. A banda de la subclasse d'Ig G, existeixen altres factors com el tipus d'epítot reconegut per l'Ac o l'afinitat per aquest que impliquen una capacitat patogènica diferent en cada cas (6,7). No és infreqüent trobar pacients amb formes clíniques lleus que presenten títols molt elevats d'Ac antiAChR, mentre que d'altres pacients tenen títols baixos però requereixen una sonda per alimentació.

Per tant, el títol d'Ac antiAChR no és correlaciona amb l'estat clínic del pacient (1,8,9); i encara que la determinació del títol d'Ac antiAChR és una tècnica essencial per al diagnòstic de la MG, la seva possible utilitat com a biomarcador durant l'evolució de la malaltia és discutida.

Tot i això, alguns autors han pogut demostrar que existeix certa correlació intra-individu en l'evolució clínica i la variació dels Ac després de realitzar diferents accions terapèutiques tals com la plasmafèresis (10,11), després d'una timectomia (12) o al rebre tractament amb alguns fàrmacs immunosupressors (13,14). Més recentment, un estudi en el que es detecten els anticossos contra un epítot específic, la *Main Immunogenic Region* (MIR), ha evidenciat que aquests presenten una major correlació amb l'estat clínic que els anticossos determinats habitualment (15).

HIPÒTESI

L'evolució del títol d'Ac d'un pacient es correlaciona amb les fluctuacions clíniques d'aquest, i és possible que la seva determinació seriada en moments concrets de la malaltia pugui ser d'utilitat a l'hora de prendre decisions terapèutiques.

OBJECTIUS

L'objectiu principal d'aquest treball és determinar si existeix una relació intra-individu entre la variació del títol d'Ac durant el seguiment i l'evolució clínica d'un mateix pacient, i en cas afirmatiu quantificar-la estadísticament.

Com a objectius secundaris s'ha estudiat com es comporten els Ac en els diferents grups clínics i en els diferents règims terapèutics, per determinar si existeix alguna diferència entre ells.

MATERIALS I MÈTODES

S'han analitzat 77 pacients afectes de MG en seguiment a la Unitat de Malalties Neuromusculars de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Per a ser inclosos a l'estudi els pacients havien de complir les següents característiques: 1) tenir una MG amb anticossos antiRACH. 2) tenir com a mínim 3 determinacions d'Ac anuals consecutives durant el seguiment. 3) disposar de l'estat clínic del pacient i del tractament actiu en el moment de cada determinació.

L'estudi s'ha dividit en 2 apartats:

En la primera part s'ha estudiat la variació dels Ac antiAChR i l'evolució clínica en el curs global de la malaltia, del principi fins al moment actual. Per a això s'ha determinat el títol d'Ac i l'estat clínic dels pacients només a l'inici de la malaltia i en el moment de la darrera determinació d'Ac, independentment del temps de seguiment.

En el segon apartat l'objectiu era estudiar la evolució dels Ac i les fluctuacions clíniques en diferents moments de la malaltia. En aquest cas s'ha inclòs com a màxim 1 determinació d'Ac anual per pacient (rang 6-18 mesos). En aquells casos en els que es produïa un canvi clínic significatiu, també s'ha afegit la determinació d'Ac en aquell moment en cas de disposar-se d'ella. Tant el títol d'Ac expressat en valor absolut com la variació respecte al títol previ s'han tingut en compte. La variació d'anticossos ha estat expressada en percentatge respecte al títol de l'any anterior, amb un màxim d'augment del 100% per evitar valors extrems poguessin influir en l'estadística (rang de Variació Estandaritzada: 0 - 200%).

Clínicament s'han registrat 2 paràmetres diferents: a) l'estatus clínic en el moment de la determinació d'Ac, expressat segons l'escala de la MGFA Clinical Classification [Annex 1]. b) la variació clínica respecte a la data de la determinació prèvia, classificant en tres grups: Milloria, Empitjorament o Sense Canvis. Es van codificar com a Milloria o Empitjorament únicament aquells casos en els que existia una diferència de més de 1 punt en la escala MGFA, quan el pacient passava a estar asimptomàtic o quan un

pacient prèviament asimptomàtic tornava a tenir clínica. La resta de situacions varen codificar-se com a Sense Canvis.

En el moment de cada determinació s'ha recollit també el tractament actiu per a cada pacient, els canvis que s'havien realitzat els mesos previs, i si s'havia administrat alguna dosi de Ig's o s'havia realitzat alguna plasmafèresis.

RESULTATS

Dels 77 pacients que complien els criteris establerts, 38 són dones i 39 homes. Per al anàlisi es van classificar els pacients en 3 grups: a) Joves: 30 pacients en que el debut clínic havia estat abans dels 50 anys, b) Grans: 30 pacients amb debut clínic als 50 anys o més, c) Timoma: 17 pacients afectes de Timoma, independentment de l'edat d'inici de la malaltia i del tipus histològic.

Només 5 pacients (6'5%) dels inclosos tenien una Miastènia purament Ocular, mentre que 72 (93%) restants tenien una Miastènia generalitzada. D'aquests darrers, 4 havien iniciat en forma de Miastènia Ocular que posteriorment havia generalitzat, essent tots ells majors de 50 anys.

El tipus de tractament rebut per cada pacient es recull a la Taula 1. Dels 67 pacients (87%) tractats amb immunosupressors, 15 pacients van rebre només Prednisona, 46 pacients estaven tractats amb Prednisona + altres immunosupressors, i 6 pacients rebien tractament amb un altre immunosupressor sol per presència d'alguna contraindicació per als Corticoides. En total, 40 pacients havien estat timectomitzats, i en 6 casos la timectomia havia estat l'únic tractament. Només 4 pacients (5'2%) no havien necessitat tractament o havien requerien tractament simptomàtic aïllat.

Taula 1:

Tractament		N. pacients (%)
Tractament amb fàrmacs IS *	Prednisona sola	15p (19'5)
	Prednisona + altre IS	46p (59'7)
	Altres IS sol	6p (7'8)
No tractament amb IS	Timectomia només	6p (7'8)
	Cap tractament	4p (5'2)

* IS = immunosupressor

Primera part de l'estudi: Correlació entre la primera i la última determinació

El temps de seguiment va variar entre 3 i 20 anys. Durant tot el seguiment es va detectar una baixada del títol d'Ac en 55 pacients (71'4%), mentre que els 22 pacients restants no van baixar el seu títol d'Ac (28'6%). El nombre de pacients que presentaven un decrement en el seu títol d'Ac és significativament major al que esperaríem si la variació d'aquests es donés a l'atzar (Chi-quadrat, $p < 0'001$), per tant en la nostra mostra existeix una tendència a baixar el títol d'Ac no explicable per l'atzar.

A l'estudiar les variables que s'associaven amb la baixada dels Ac durant tot el seguiment de la malaltia, només va detectar-se una relació estadísticament significativa amb l'estat clínic actual expressat com a MGFA inicial ($p < 0'001$, regressió logística binària), essent la mitja de la puntuació segons la MGFA inicial de 2'56 en els que baixaven els Ac en contra d'una mitja de 1'77 de MGFA inicial en els que no baixaven. La resta de variables estudiades (sexe, grup clínic, ocular o generalitzada, tractaments rebuts) no presentaven diferències estadístiques entre els pacients que baixaven els Ac i els que no ho feien.

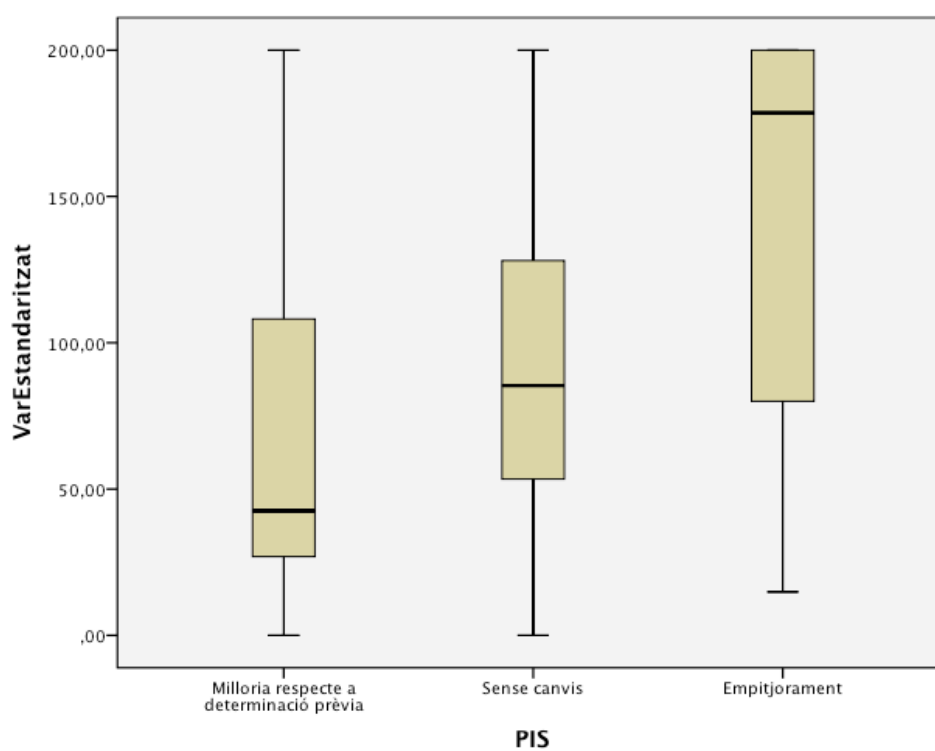
En l'estudi dels anticossos i la clínica en conjunt, va detectar-se una correlació estadísticament significativa entre la variació d'Ac i la variació clínica entre l'inici i el final del seguiment, tot i que aquesta correlació era més aviat pobre (regressió logística Spearman, $\rho = 0'357$, $p = 0'001$).

Segona part de l'estudi: Correlació amb la determinació d'Ac prèvia

En total van analitzar-se 333 situacions de "canvi" respecte a l'any anterior, resumides en la Taula 2. D'aquestes, 59 corresponien a Millories, 37 corresponien a Empitjoraments i 237 van ser codificades com a Sense Canvis.

Taula 2: Variació del títol d'Ac segons els canvis clínics:

Canvis clínics	Mitja %	N	Mínim	Màxim	Mitjana
- Milloria respecte a determinació prèvia	69,7226	59	,00	200,00	42,5532
- Sense canvis	94,7789	237	,00	200,00	85,3659
- Empitjorament	143,0227	37	14,84	200,00	178,5700
Total	95,6999	333	,00	200,00	84,0909



La mitja en la variació del títol d'Ac del grup de Millories va ser de un 69,72%; per tant, els anticossos disminueixen de promig un 30,28% respecte al valor previ quan el pacient millorava.

En el grup de casos codificats com a Sense Canvis, la mitja de variació dels Ac va ser de un 94,78% respecte a la determinació prèvia. Per tant, els anticossos es mantenen de

promig pràcticament igual que en la darrera determinació quan no existia un canvi clínic significatiu.

En canvi, en el grup d'Empitjoraments, la mitja de variació d'Ac va ser de 143%, i per tant en aquells casos en que existia un empitjorament clínic manifest els Ac tendien a augmentar de promig un 40% respecte al valor anterior.

Mitjançant un anàlisi de la variança (ANOVA) vam determinar que aquestes variacions d'Ac eren diferents en cada grup amb un valor $p < 0'001$ (estadísticament significatiu). El anàlisi post-Hoc de Duncan va revelar que les diferències eren significatives entre tots els grups.

Tot i això, cal tenir en compte que alguns dels pacients inclosos en el grup de Milloria presentaven un augment en el títol d'Ac, fins arribar inclús a doblar el valor previ. De la mateixa forma, alguns pacients que empitjorament presentaven una disminució en el títol d'Ac.

Per tant, existeix una tendència estadísticament significativa a disminuir el títol d'Ac quan el pacient millora, a augmentar el títol quan empitjora i a no modificar-se quan el pacient roman sense canvis significatius, però això no és compleix en la totalitat de la mostra.

DISCUSSIÓ

Aquest estudi retrospectiu en 77 pacients amb MG seropositiva per AcRAch mostra una correlació positiva entre una caiguda del títol d'anticossos i la milloria clínica. Aquestes dades poden ser de gran interès en el seguiment dels malalts si es comproven els resultats en l'estudi prospectiu que hem dissenyat arrel d'aquests resultats.

Varis autors havien postulat prèviament la existència d'una relació entre la variació dels Ac davant determinades accions terapèutiques (la timectomia, la plasmafèresis o alguns immunosupressors) i la resposta clínica que se'n deriva, però mai l'objectiu principal d'aquests estudis havia estat quantificar aquesta correlació. Aquest és el primer estudi realitzat amb l'objectiu d'avaluar les variacions del títol d'anticossos antiAChR i detectar-ne la seva correlació amb la clínica i les variables que poden influir.

Tot i els resultats positius, el fet que el nostre estudi sigui retrospectiu implica limitacions.

Per una banda, s'han seleccionat aquells pacients dels que disposàvem múltiples determinacions del títol d'Ac durant el seguiment. És molt possible que aquest grup de pacients correspongui a aquells casos amb fenotip més greu o pitjor evolució clínica, de forma que la validesa externa dels nostres resultats alhora de extrapolar les conclusions al conjunt de pacients miastènics pot no ser la esperada.

Una altra limitació important és que al tractar-se d'un estudi retrospectiu l'estat clínic de cada moment ha hagut de ser inferit en base a els comentaris reflectits a la història clínica del pacient, assignant a cada moment una estat segons la escala de la MGFA. Tot i no disposar de les escales clíniques quantitatives [Annexos 2 i 3], els pacients són avaluats a cada visita de forma protocol·litzada i això ens ha permès inferir l'estat clínic de manera força aproximada. Posteriorment, i amb l'objectiu de comparar canvis clínics amb canvis en el títol d'anticossos, hem codificat aquestes variacions en tres grups: Milloria, Empitjorament i Sense Canvis segons els criteris definits en l'apartat Metodologia.

En general, un dels principals problemes als que ens enfrontem al realitzar estudis amb MG és la manca d'escala clínica que defineixin de forma exacta l'estat del pacient. Si tenim en compte la pròpia naturalesa fluctuant de la malaltia, la variabilitat clínica que existeix entre els pacients i que la incapacitat que se'n deriva és també molt diferent entre uns i altres, ens adonem de la gran complexitat que representa quantificar l'estat clínic d'un pacient amb miastènia. Per als estudis prospectius s'han dissenyat algunes escales quantitatives tals com el "MG Composite Scale" [Annex 2] o el "Quantitative Myasthenia Gravis Score" [Annex 3] on cada ítem de l'exploració és puntuat d'una forma determinada, obtenint finalment un *score* numèric. Aquesta puntuació però tampoc reflexa l'estat clínic global del pacient en qualsevol moment del dia ni les limitacions funcionals que se'n deriven, i per tant la seva utilitat també és limitada.

A la primera part de l'estudi s'ha comprovat que existeix una correlació estadísticament significativa entre l'evolució dels anticossos i l'evolució clínica en el global de la malaltia, tot i que aquesta és més aviat baixa. A l'estudiar quins factors podien estar implicats, no es detectaven diferències entre els pacients que rebien tractament immunosupressor o no, ni tampoc en funció del tipus de tractament rebut. Això pot explicar-se d'una banda per que en realitat no existeixen diferències significatives, però no podem excloure que aquests resultats siguin conseqüència d'un error aleatori per la pròpia variabilitat de la mostra al ser el grup no tractat de petit tamany (únicament 4 pacients no tractats i 6 que només han rebut una timectomia). L'únic ítem que sí que mostra una diferència es l'estadi MGFA inicial. Possiblement aquest resultat també podria ser secundari a un biaix de retorn a la mitja, en el que els pacients en pitjor estat clínic a l'inici tenen més capacitat per a millorar.

A la segona part s'ha demostrat que existeix una tendència a modificar els anticossos durant l'evolució de la malaltia en relació amb les variacions clíniques en cada moment. Aquest és un enunciat de gran importància per la gran implicació pràctica que se'n pot derivar. La determinació seriada d'anticossos pot per una banda posar-nos en alerta de que un pacient és susceptible d'empitjorar quan el seu títol d'anticossos augmenta de forma significativa, obligant-nos a dur un seguiment més freqüent d'aquest pacient. Pot també donar-nos més dades sobre l'estat del pacient

abans de realitzar canvis terapèutics o de la resposta una vegada realitzats. Per últim, ens pot proporcionar informació extra en aquells casos amb un empitjorament dels símptomes subjectius però sense troballes destacables a l'exploració neurològica.

Tot i això, aquest enunciat no és aplicable a tots els pacients, ja que es troben casos en que el títol d'Ac és el doble que en la determinació prèvia però en canvi el pacient ha millorat clínicament, mentre que d'altres pacients baixen el seu títol d'anticossos quan empitjoren o bé sense presentar cap canvi clínic. El perquè d'aquestes diferències no és conegut i és per aquest motiu que actualment s'està realitzant l'estudi prospectiu.

CONCLUSIONS

El nostre estudi demostra que existeix una relació entre els canvis clínics i la variació del títol d'Ac, i per tant la determinació seriada d'aquests en moments concrets de la malaltia pot ser d'utilitat per al seguiment clínic i d'ajuda en algunes decisions terapèutiques. Resta completar l'estudi prospectiu per determinar amb seguretat la validesa d'aquest resultat preliminar, quantificar amb major exactitud aquesta tendència estadística i identificar si aquells casos on no es compleix aquest principi corresponen a subgrups concrets.

BIBLIOGRAFIA

1. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976;26:1054-1059.
2. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-368.
3. Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008;131:1940-1952.
4. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011;69:418-422.
5. Drachman DB, Adams RN, Stanley EF, Pestronk A. Mechanisms of acetylcholine receptor loss in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:601-610.
6. Tindall RS. Humoral immunity in myasthenia gravis: biochemical characterization of acquired antireceptor antibodies and clinical correlations. *Ann Neurol* 1981;10(5):437-447.
7. Tindall RS. Humoral immunity in myasthenia gravis: clinical correlations of anti-receptor antibody avidity and titer. *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:316-331.
8. Vincent A, Newsom Davis J. Anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:590-600.
9. Somnier FE. Clinical implementation of anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:496-504.
10. Newsom-Davis J, Vincent A. Combined plasma exchange and immunosuppression in myasthenia gravis. *Lancet* 1979;2:688.
11. Carter B, Harrison R, Lunt GG, Behan PO, Simpson JA. Anti-acetylcholine receptor antibody titres in the sera of myasthenia patients treated with plasma

- exchange combined with immunosuppressive therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:397-402.
12. Vincent A, Newsom-Davis J, Newton P, Beck N. Acetylcholine receptor antibody and clinical response to thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1983;33:1276-1282.
 13. Drachman DB, Adams RN, Hu R, Jones RJ, Brodsky RA. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:305-314.
 14. Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, et al. Sustained response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:90-94.
 15. Masuda T, Motomura M, Utsugisawa K, et al. Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:935-940.

ANNEX 1

Classificació clínica de la miastènia gravis segons la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Classe 1	Debilitat muscular que afecta qualsevol múscul ocular . Pot tenir debilitat per tancar els ulls amb força. No hi ha debilitat a la resta de la musculatura del cos.
Classe 2	Debilitat lleu que afecta altres músculs a més dels oculars. Pot existir, a més, debilitat de qualsevol grau de la musculatura ocular.
Classe 2a	Debilitat predominant dels músculs de les extremitats o axials, però pot existir debilitat bulbar en menor grau.
Classe 2b	Debilitat predominant dels músculs bulbars i/o respiratoris, però pot existir debilitat de les extremitats en igual o menor grau.
Classe 3	Debilitat moderada que afecta altres músculs a més dels oculars. Pot existir, a més, debilitat de qualsevol grau en la musculatura ocular.
Classe 3a	Debilitat predominant dels músculs de les extremitats o axials, però pot existir debilitat bulbar en menor grau.
Classe 3b	Debilitat predominant dels músculs bulbars i/o respiratoris, però pot existir debilitat de les extremitats en igual o menor grau.
Classe 4	Debilitat greu que afecta altres músculs a més dels oculars. Pot existir, a més, debilitat de qualsevol grau de la musculatura ocular.
Classe 4a	Debilitat predominant dels músculs de les extremitats o axials, però pot existir debilitat bulbar en menor grau.
Classe 4b	Debilitat predominant dels músculs bulbars i/o respiratoris, però pot existir debilitat de les extremitats en igual o menor grau.
Classe 5	Definida com a intubació orotraqueal amb o sense ventilació mecànica assistida, excepte quan s'instaura en el postoperatori de processos quirúrgics. L'ús d'una sonda nasogàstrica per alimentació de forma aïllada es contempla com a classe 4b.

ANNEX 2

Quantificació del grau de la miastènia gravis segons l'escala *MG Composite Scale*

Visió doble quan es mira als costats (segons des de l'inici)	>45 segons: 0 punts	11-45:1 punt	1-10: 2 punts	Esponrània: 4 punts
Ptosi (segons des de l'inici)	>45 segons: 0 punts	11-45:1 punt	1-10: 2 punts	Esponrània: 3 punts
Debilitat facial (intentem obrir parpelles quan el pacient les tanca amb força)	Tancament normal: 0 punts	Tancament complet, resistència a l'apertura: 0 punts	Tancament complet, no resistència a l'apertura: 1 punt	Tancament incomplet: 2 punts
Disàrtria (durant l'entrevista)	Normal: 0 punts	Disàrtria o veu nasal intermitent: 2 punts	Disàrtria o veu nasal continua: 4 punts	Dificultat per la comprensió: 6 punts
Deglució (per història clínic)	No alteracions: 0 punts	Alteracions, però de forma infreqüent: 2 punts	Alteracions en el dia a dia: 4 punts	Sonda nasogàstrica: 6 punts
Masticació (per història clínic)	No alteracions: 0 punts	Fatiga amb les consistències dures: 2 punts	Fatiga amb les consistències toves: 4 punts	Sonda nasogàstrica: 6 punts
Respiració	Normal: 0 punts	Respiracions retallades després de l'esforç: 2 punts	Respiracions retallades en repòs: 4 punts	Ventilació mecànica: 9 punts
Debilitat cervical (per flexió o extensió del coll)	Normal: 0 punts	Lleu: 2 punts	Moderada: 3 punts	Greu: 4 punts
Abducció dels braços	Normal: 0 punts	Lleu: 2 punts	Moderada: 4 punts	Greu: 5 punts
Flexió de malucs	Normal: 0 punts	Lleu: 2 punts	Moderada: 4 punts	Greu: 5 punts

Guies de la Societat Catalana de Neurologia. 2^o edició.

ANNEX 3

Quantificació del grau de la miastènia gravis segons l'Escala de la Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMG)

Test	Normal	Debilitat lleu	Deb. moderada	Debilitat greu
Puntuació	0	1	2	3
Visió doble quan es mira als costats (segons des de l'inici)	61	11-60	1-10	Espontània
Ptosi (segons des de l'inici)	61	11-60	1-10	Espontània
Debilitat facial (intentem obrir parpelles quan el pacient les tanca amb força)	Tancament normal dels ulls	Tancament complet, resistència a l'apertura	Tancament complet, no resistència a l'apertura	Tancament incomplet
Empassar ½ got d'aigua	Normal	Una mica de tos o canvis a la veu lleus	Tos franca o regurgitació nasal	No ampassa o el test no es pot fer
Disàrtria (comptar fins a 50)	No disàrtria	Disàrtria de 30 a 49	Disàrtria de 10 a 29	Disàrtria inicial
Braç dret, abducció de 90° (duració en segons)	240	90-239	10-89	0-9
Braç esquerre, abducció de 90° (duració en segons)	240	90-239	10-89	0-9
Capacitat vital (%)	>80	65-79	50-64	<50
Handgrip mà dreta (Kg)	Homes ≥ 45 Dones ≥ 30	15-44 10-29	5-14 5-10	0-4 0-4
Handgrip mà esquerra (Kg)	Homes ≥ 45 Dones ≥ 30	15-44 10-29	5-14 5-10	0-4 0-4
Cap aixecat (posició en 45°), duració en segons	120	30-119	1-29	0
Cama dreta aixecada 45°, segons de duració	100	31-99	1-30	0
Cama esquerra aixecada 45°, segons de duració	100	31-99	1-30	0

Guies de la Societat Catalana de Neurologia. 2^o edició.