

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Durerea și fatigabilitatea în scleroza multiplă și impactul lor asupra prognosticului evolutiv al bolii

---

Doctorand **Romana Homorodean**

---

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Lăcrămioara Perju-Dumbravă**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	13
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	15
<b>1. Date generale despre scleroza multiplă</b>	17
1.1. Epidemiologie	17
1.1.1. Prevalența și incidența SM	17
1.1.2. Epidemiologie analitică	17
1.2. Etiopatogenia sclerozei multiple	18
1.2.1. Implicarea sistemului imun	18
1.2.2. Afectarea substanței cenușii	
<b>19Error! Bookmark not defined.</b>	
1.2.3. Corelații anatomo-funcționale	20
1.3. Diagnosticul sclerozei multiple	20
1.3.1. Manifestări clinice ale sclerozei multiple	20
1.3.2. Criterii de diagnostic și aportul neuroimagingului în SM	22
1.4. Evoluția și prognosticul sclerozei multiple	23
1.4.1. Puseele evolutive	23
1.4.2. Forme clinice evolutive	23
1.4.3. Progresia handicapului	24
1.4.4. Factori de prognostic	24
<b>2. Fatigabilitatea în scleroza multiplă</b>	29
2.1. Definiția fatigabilității	29
2.2. Epidemiologia fatigabilității în SM	29
2.3. Etiopatogenia fatigabilității în SM	29
2.3.1. Rolul citokinelor proinflamatorii	30
2.3.2. Rolul leziunilor cerebrale	30
2.3.3. Atrofia cerebrală	30
2.3.4. Disfuncția axului hipotalamo-hipofizar	31
2.3.5. Activarea circuitelor neuronale	31
2.3.6. Degenerescența axonală	31
2.4. Asocieria dintre fatigabilitate și evoluția SM	32
2.5. Asocieria dintre fatigabilitate și depresie în SM	32
2.6. Clasificarea fatigabilității	32
2.7. Evaluarea fatigabilității în SM	33
2.8. Tratamentul fatigabilității	34
<b>3. Durerea în scleroza multiplă</b>	35
3.1. Definiție	35

3.2. Epidemiologie	35
3.3. Clasificarea durerii în SM	36
3.4. Fiziopatologia durerii în SM	37
3.5. Evaluarea durerii în SM	38
3.6. Tratatamentul durerii	38
<b>CONTRIBUȚII PERSONALE</b>	39
<b>1. FACTORI DE PROGNOSTIC ÎN SM: EVALUAREA FATIGABILITĂȚII ȘI A DURERII ÎN SM ȘI IMPLICAȚIILE CLINICO-EVOLUTIVE ALE ACESTORA</b>	41
1.1. Ipoteza de lucru / obiective	41
1.2. Metodologie generală	42
1.2.1. Tipul studiului	42
1.2.2. Pacienți	42
1.2.3. Diagnostic	42
1.2.4. Evaluarea pacienților	43
1.2.5. Analiza statistică	45
<b>1.3. Studiul 1 - Evaluarea fatigabilității în SM: corelații clinico-evolutive</b>	47
1.3.1. Ipoteza de lucru	47
1.3.2. Obiective	47
1.3.3. Material și metodă	48
1.3.4. Rezultate	48
1.3.5. Discuții	79
1.3.6. Concluzii	86
<b>1.4. Studiul 2 - Evaluarea durerii în SM: corelații clinico-evolutive</b>	89
1.4.1. Ipoteza de lucru	89
1.4.2. Obiective	89
1.4.3. Material și metodă	89
1.4.4. Rezultate	91
1.4.5. Discuții	105
1.4.6. Concluzii	109
<b>2. Studiul 3 - VÂRSTA CA FACTOR DE PROGNOSTIC: PARTICULARITĂȚI ALE FORMELOR PEDIATRICE DE SM</b>	111
2.1. Ipoteza de lucru	111
2.2. Obiective	111
2.3. Material și metodă	112
2.3.1. Pacienți	112
2.3.2. Criterii de includere	112
2.3.3. Diagnostic	112
2.3.4. Evaluarea pacienților	113
2.3.5. Analiza statistică	113

2.4. Rezultate	114
2.5. Discuții	125
2.6. Concluzii	127
<b>3. CONCLUZII GENERALE</b>	129
<b>4. ORIGINALITATEA ȘI ASPECTELE INOVATIVE ALE TEZEI</b>	131
<b>REFERINȚE</b>	133
<b>ANEXA 1</b>	148
<b>ANEXA 2</b>	150
<b>ANEXA 3</b>	152

**Cuvinte cheie:** scleroza multiplă, factori de prognostic, fatigabilitatea, durerea, forme pediatrice

## INTRODUCERE

Scleroza multiplă (SM) reprezintă o afecțiune cronică, demielinizantă, autoimună a sistemului nervos central, fiind considerată cea mai frecventă cauză neurologică de handicap progresiv la adultul tânăr, cu un impact fizic, psiho-social și financiar major. Este o afecțiune heterogenă, progresivă, cu evoluția clinică variabilă, fiind caracterizată prin episoade de inflamație și demielinizare focală, cu localizări multiple și diseminate în timp (responsabile de apariția puseelor evolutive), asociate unei pierderi axonale progresive, neurodegenerării și atrofiei cerebrale (determinând evoluția progresivă și acumularea handicapului în timp).

Debutul clinic al SM este de regulă între 20 și 40 ani, formele cu debut clinic precoce, înaintea vârstei de 20 ani, sau tardiv, după vârsta de 50 ani fiind considerate rare. Datele din literatură subliniază rolul vârstei de debut în istoria naturală a SM, ca factor de prognostic important al evoluției clinice.

Durerea și fatigabilitatea reprezintă simptome nespecifice, frecvent întâlnite în SM, atât la debut cât și în evoluția bolii. Prezența lor, singure sau asociate altor semne clinice așa-zis clasice ale bolii necesită o evaluare și o terapie corespunzătoare. În prezent, rolul lor și modalitățile de evaluare sunt tot mai mult discutate în literatură. Obiectivul principal al tezei îl constituie evaluarea durerii și a fatigabilității la pacienții cu SM și aprecierea impactului acestora asupra evoluției bolii, în contextul unei analize a factorilor de prognostic, clinici și evolutivi.

Diagnosticul formelor pediatrice de SM (SM-P) este dificil și ridică anumite probleme de diagnostic diferențial, în special față de alte afecțiuni neurologice inflamatorii și demielinizante care ar fi mai frecvent întâlnite la această grupă de vârstă, în special encefalomielite acută diseminată.

Cu toate că progresia handicapului pare să fie mai lentă decât la adulți, formele pediatrice de SM conduc la un nivel de dizabilitate semnificativ, la o vârstă mai tânără. Datele publicate în literatură despre istoria naturală și prognosticul acestor forme sunt limitate. În acest context, unul dintre obiectivele tezei de doctorat este evaluarea clinico-evolutivă a formelor pediatrice de SM, având debutul clinic al SM înaintea vârstei de 18 ani.

Tema aleasă abordează un subiect important, mult discutat și dinamic al neurologiei, cel al SM, în care cunoștințele au evoluat mult în ultimii ani. Prin rezultatele obținute, sperăm ca cercetarea de față să adauge noi elemente importante, cunoștințelor deja existente despre implicațiile clinico-evolutive ale durerii și fatigabilității dar și ale vârstei de debut ca factor de prognostic, cu stabilirea unor particularități evolutive ale formelor de SM cu debut pediatric.

## **CONTRIBUȚII PERSONALE**

### ***Studiul 1. Evaluarea fatigabilității în SM: corelații clinico-evolutive***

#### **Ipoteza de lucru**

Fatigabilitatea reprezintă un simptom frecvent întâlnit la pacienții cu SM, unele studii raportând valori de până la 80%. În ciuda frecvenței mari și a impactului clinic important, etiopatogenia acesteia nu este pe deplin înțeleasă. Mai multe mecanisme de producere au fost propuse, însă nici unul nu explică în totalitate apariția fatigabilității, sugerând complexitatea acesteia.

Cu toate că fatigabilitatea reprezintă un simptom frecvent și supărător al SM, evaluarea acesteia este subiectivă și dificilă. Există mai multe scale de evaluare a fatigabilității care cuantifică impactul fatigabilității asupra activităților zilnice fizice, cognitive și psihosociale, cele mai multe fiind chestionare de autoevaluare. Cele mai multe studii asupra fatigabilității în SM au încercat să stabilească relația acesteia cu factorii clinici și evolutivi ai SM. Din această perspectivă, rezultatele cercetărilor au fost contradictorii în ceea ce privește existența unei relații între fatigabilitate și nivelul dizabilității fizice. Deși multe studii au stabilit o corelație pozitivă între scorul fatigabilității și nivelul de handicap exprimat prin scorul EDSS, altele au găsit doar o asociere slabă sau dimpotrivă, nu au găsit nici o asociere între acești factori.

**Obiectivul principal** al studiului a fost evaluarea fatigabilității la pacienții cu SM, cu ajutorul unei scale specifice și aprecierea rolului acesteia în stabilirea prognosticului bolii, cu evidențierea unor eventuale particularități evolutive ale acestor pacienți.

#### **Material și metodă**

Populația de studiu a fost constituită din 101 pacienți diagnosticați cu SM aflați în evidența secției Neurologie I a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj, care au avut cel puțin o evaluare neurologică în ultimii doi ani calendaristici.

Au fost analizate în mod sistematic foilele de observație. Pentru fiecare pacient s-a completat o fișă de evaluare organizată sub formă de chestionar, conținut mai mulți parametri demografici și clinici: sex, data nașterii, data și vârsta la debutul respectiv diagnosticul SM, tipul debutului clinic, tabloul clinic de debut, forma clinică inițială de SM (primar-progresivă sau recurent-remisivă), durata bolii, istoricul puseelor, nivelul de handicap. Progresia bolii a fost evaluată prin perioada de

la debut până la transformarea în forma secundar-progresivă, atingerea unui handicap mediu (EDSS 3.0) sau sever (EDSS 6.0) sau prin calcularea indexului de progresie (IP) a bolii ( $IP = \text{scor EDSS} / \text{durata SM (ani)}$ ).

Au fost de asemenea obținute date despre tratamentul modificator al bolii, evaluarea imagistică prin examinare IRM (cerebrală +/- medulară cervico-dorsală), efectuată într-un interval de maxim 3 luni, raportat la ultima evaluare neurologică, utilizând un aparat IRM de 1.5 Tesla și un protocol standard de achiziție a imaginilor, pentru SM). Evaluarea psihologică a fost efectuată de către același examinator, utilizând o baterie de teste uniformă, în intervalul de trei luni față de ultima evaluare neurologică). De asemenea, examinarea electroneuorgrafică cu studiul vitezelor de conducere nervoasă senzitivă și motorie a fost efectuată în intervalul maxim de 3 luni față de includere, de către același examinator și utilizând același aparat, al secției Neurologie I.

Fatigabilitatea a fost evaluată utilizând scala "Modified Fatigue Impact Scale - MFIS", alcătuită din 21 itemi, scorul total variind între 0 și 84, un scor mai mare indicând o oboseală mai mare. Conform standardelor din literatură, o valoare limită a scorului de 38 a fost aleasă pentru a deosebi pacienții cu fatigabilitate de cei care nu prezintă fatigabilitate. Pacienții au fost clasificați în două grupuri, în funcție de prezența sau nu a fatigabilității. Caracteristicile clinice, imagistice și evolutive au fost comparate între cele două grupuri.

### **Rezultate**

Lotul de studiu a constat în 101 pacienți cu SM, indiferent de forma clinică a bolii, dintre care 89.11% au fost femei și doar 10.89% bărbați. Vârsta medie a pacienților a fost 41.75 +/- 12.24 ani. Majoritatea pacienților (98.02%) au prezentat o formă clinică la debut recurent-remisivă, doar 1.98% dintre pacienți prezentând forma primar-progresivă.

Fatigabilitatea a reprezentat un simptom frecvent întâlnit, fiind raportată de 43.57% dintre pacienții incluși în studiu. S-a observat o asociere semnificativă între vârsta pacienților la includerea în studiu și fatigabilitate, vârsta fiind semnificativ mai mare, cu 8.08 ani în grupul pacienților cu fatigabilitate (45.79 (DS 11.52) ani vs 37.71 ani (DS 12.97),  $p = 0.002$ ).

Durata bolii a fost semnificativ mai lungă la pacienții cu fatigabilitate (mediana 13.17 ani (IQR 9.58 – 19.25) vs 6.21 ani (IQR 2.67 – 13.83),  $p < 0.001$ ) iar numărul total de pusee semnificativ mai mare (mediana 7 (IQR 6 - 10) vs 3 (IQR 2 - 5),  $p < 0.001$ ).

Durata de la debut la transformarea în formă secundar-progresivă nu a variat semnificativ la pacienții cu fatigabilitate față de cei fără fatigabilitate ( $p = 0.709$ ). În schimb, semnificativ mai mulți pacienți cu fatigabilitate (46.51% vs 8.62%,  $p < 0.001$ ) au trecut în formă secundar-progresivă. S-a evaluat corelația între durata de la debut la forma SMSP și scorul de fatigabilitate MFIS și s-a obținut un coeficient de corelație Spearman = -0.44 (95% CI -0.77 - -0.12), având asociat ca rezultat al testului  $p = 0.05$ , corelația găsită fiind acceptabilă, invers proporțională. Când durata debut - forma SMSP este mai mare, valorile scorului MFIS de fatigabilitate descresc, o durată mai mică corelându-se cu o severitate mai mare a fatigabilității.

Un rezultat important al studiului l-a reprezentat asocierea dintre fatigabilitate și gradul de handicap. Grupul pacienților cu fatigabilitate a avut un scor EDSS semnificativ mai mare (mediana 4.00 (IQR 3.0 – 6.0) vs 2.0 (IQR 1.5 – 2.5),  $p < 0.001$ ). S-a realizat un model de regresie lineară

simplă a scorului de fatigabilitate MFIS în funcție de scorul EDSS actual. Testând semnificația statistică a modelului s-a obținut  $p = 0.004$  (statistica  $F = 9.07$  cu 1, 41 g.d.l.). Modelul a avut o eroare standard a rezidualelor = 12.42, un coeficient de determinare = 0.18. Pentru fiecare creștere cu o unitate a scorului EDSS actual, scorul MFIS a crescut cu 3.33. Prezența fatigabilității nu a influențat atingerea mai rapidă a unui nivel de handicap mediu sau sever, evaluată prin durata de la debut la scorul EDSS 3.0 și respectiv 6.0.

De asemenea, s-a testat asocierea dintre scorul EDSS actual și scorul MFIS pentru fatigabilitate cognitivă, dar nu s-a găsit nici o corelație semnificativă statistic, obținându-se un coeficient de corelație Spearman = 0.18 (95% IC -0.18 - 0.45),  $p = 0.247$ . În schimb, evaluarea asocierii dintre scorul EDSS actual și scorul MFIS pentru fatigabilitate fizică a evidențiat o corelație semnificativă, obținându-se un coeficient de corelație Spearman = 0.54 (95% IC 0.32 - 0.72), având asociat  $p = < 0.001$ .

Pacienții cu fatigabilitate au prezentat mai multe leziuni la nivelul corpului calos, evidențiate IRM (83.72% vs 62.07%,  $p = 0.017$ ). Riscul relativ a fost de 1.35 (95% CI 1.06 - 1.72). S-a observat de asemenea o diferență semnificativă în ceea ce privește prezența fatigabilității la pacienții cu atrofie de corp calos: 62.79% dintre pacienții cu atrofie de corp calos au prezentat fatigabilitate, comparativ cu 27.59% dintre cei fără atrofie de corp calos,  $p < 0.001$ . În plus, fatigabilitatea a fost prezentă la 66.67% dintre cei cu atrofie corticală comparativ cu 35.53% dintre cei fără atrofie corticală,  $p = 0.007$ .

### **Concluzii**

Fatigabilitatea a reprezentat un simptom frecvent și heterogen, care s-a asociat cu anumiți factori clinici și evolutivi ai SM. Aceasta a fost asociată cu o vârstă mai mare, cu o durată mai lungă a bolii cât și cu un număr total de pusee mai mare. Forma secundar-progresivă a fost mai frecventă la pacienții cu fatigabilitate, iar durata de la debutul bolii la progresia în forma SMSP a fost mai scurtă la cei cu fatigabilitate mai severă.

Fatigabilitatea pare să reprezinte un factor evolutiv important, asociat gradului de handicap al bolii. Pacienții cu fatigabilitate au avut un grad de handicap mai sever la includerea în studiu, durata până la obținerea unui handicap moderat sau sever nefiind însă influențată de prezența sau severitatea fatigabilității. Afectarea corpului calos și atrofia corticală au fost asociate cu prezența și severitatea fatigabilității, sugerând rolul pierderii axonale și a degenerării neuronale în patogenia acesteia.

Analiza subcategoriilor de fatigabilitate, atribuie fatigabilității fizice un rol mai important, aceasta fiind corelată pozitiv cu indexul de progresie al bolii, gradul de handicap cât și cu progresia la forma secundar-progresivă, în timp ce fatigabilitatea cognitivă nu pare a influența progresia sau severitatea bolii.

### ***Studiul 2. Evaluarea durerii în SM: corelații clinico-evolutive***

#### **Ipoteza de lucru**

Durerea este considerată un simptom frecvent întâlnit în SM, asociat cu o dizabilitate importantă și care influențează puternic calitatea vieții pacienților cu SM.

Aspectele și cauzele durerii sunt heterogene în SM. Durerea poate fi cauzată direct de leziunile SM (exemplu: nevrita optică, cefaleea datorată unei plăci de demielinizare cervicală sau la nivelul trunchiului cerebral, nevralgia trigeminală, semnul lui Lhermitte, etc), poate fi o consecință indirectă a bolii (exemplu: durerile musculare sau articulare cauzate de posturi vicioase, spasticitate, etc.) sau poate fi o consecință a tratamentului medicamentos (cum ar fi tratamentul cu interferon beta).

Factorii de risc care s-ar asocia cu apariția și severitatea durerii au fost evaluați în mai multe studii anterioare, dar cu rezultate inomogene. Vârsta, progresia bolii și durata acesteia, dar și gradul de handicap par a se asocia cu durerea, la pacienții cu SM.

### **Obiectivul principal**

Evaluarea durerii la un lot de pacienți cu SM, cu analizarea factorilor clinici și evolutivi care ar putea fi asociați cu apariția și severitatea durerii și evidențierea unor eventuale particularități evolutive la acești pacienți.

### **Material și metodă**

Populația de studiu a fost constituită din același lot de pacienți care a fost utilizat pentru studiul precedent și care a fost caracterizat anterior. Metodele de diagnostic și evaluare a pacienților au fost de asemenea prezentate anterior. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri, în funcție de prezența sau nu a durerii. Caracteristicile clinice, imagistice și evolutive au fost comparate între cele două grupuri.

Durerea a fost evaluată cu ajutorul scalei „Brief Pain Inventory” (BPI), varianta în limba română care include scala vizuală analoagă (VAS) pentru a cuantifica severitatea durerii. În funcție de scorul VAS, durerea a fost clasificată ca ușoară (VAS < 4), medie (VAS 4 – 6) sau severă (VAS ≥ 7). Pentru cuantificarea intensității durerii s-a utilizat întrebarea numărul 5 al chestionarului BPI referitoare la durerea medie. Durerea a fost caracterizată din punct de vedere al caracterului, localizării, duratei și a tipului caracteristic SM. S-a considerat că durerea este acută dacă durata este mai scurtă de 4 săptămâni, subacută dacă durata este cuprinsă între 4 și 12 săptămâni și cronică, dacă are o durată mai mare de 12 săptămâni. Durerea a fost analizată și în raport cu afecțiunile asociate SM, care ar fi putut genera durere, cât și prin prisma medicației antialgice utilizate.

### **Rezultate**

La includerea în studiu, 66.34% dintre pacienți au prezentat durere.

Vârsta medie a pacienților la includerea în studiu, a fost semnificativ mai mare cu 8.43 ani (95% IC 3.26 - 13.6) în grupul pacienților cu durere (43.99 ani (DS 13.37) vs - 35.56 ani (DS 10.1),  $p = 0.002$ ). De asemenea și vârsta medie de debutul SM a fost semnificativ mai mare cu 4.68 ani (95%, IC 1.09 - 8.27) la pacienții cu durere (31.24 ani (DS 10.08) vs 26.56 ani (DS 7.68),  $p = 0.011$ ). În schimb nu s-a observat o corelație semnificativă între vârsta la debut sau cea actuală și severitatea durerii, cuantificată prin scorul VAS (coeficient de corelație Spearman = 0.05 (95%, IC - 0.18 - 0.29), având asociat ca rezultat al testului de semnificatie  $p = 0.707$ ).

Majoritatea pacienților au raportat o durere cronică (80.6%), în timp ce doar 13.43% au prezentat durere acută, la includerea în studiu. 64.17% dintre pacienți au prezentat o intensitate moderată a durerii, nici un pacient neavând o valoare > 7 a scorului VAS. Durerea de tipul



disesteziei la nivelul extremităților a fost cea mai frecventă, fiind descrisă de 53.73% dintre pacienți, urmată de dureri vertebrale cervico – lombare (47.76%) și spasme musculare dureroase (44.78%), cei mai mulți dintre pacienți descriind mai mult de un tip de durere.

Nu s-a observat o corelație sau asociere semnificativă statistic între prezența durerii și tipul de tratament sau durata acestuia (mai mare de 5 ani). 62.69% dintre pacienții cu durere urmau un tratament modificator al evoluției bolii la includerea în studiu, dintre care 41.79% cu interferon și 8.95% cu glatiramer acetat, în timp ce 26.86% dintre pacienți nu au avut niciodată un tratament.

O mențiune aparte trebuie făcută modificărilor electroneurografice (ENG). Contrar unei frecvențe crescute ale simptomatologiei dureroase, subiective, menționate mai sus (66.34%), majoritatea pacienților nu au prezentat modificări la examinarea ENG (62.5%). Cele mai frecvente modificări ENG au fost: radiculopatia (19.64%), indiferent de sediul acesteia și polineuropatia axonală (14.29%).

Majoritatea pacienților cu durere (61.19%), au avut o durată a bolii mai mare de 10 ani. Durerea s-a asociat pozitiv cu o durată a bolii mai mare de 10 ani ( $p = 0.017$ ). Cu cât durata bolii a fost mai îndelungată, cu atât scorul VAS a fost mai mare.

Un rezultat interesant al studiului îl reprezintă asocierea dintre durere și progresia la forma SMSP de boală. Toți pacienții cu formă SMSP au aparținut grupului cu durere. Dintre pacienții cu formă SMRR și durere, 38.46% au prezentat transformare în forma SMSP în timp ce nici un pacient din grupul celor fără durere nu a progresat în forma SMSP ( $p < 0.001$ ). În plus, scorul VAS la pacienții cu SMSP a fost semnificativ mai mare față de cel al pacienților cu formă SMRR (mediana 4.0 (IQR 4.0 – 5.0) vs mediana de 3.0 (IQR 2.0 – 4.0),  $p = 0.001$ ).

Gradul de handicap reprezentat prin scorul EDSS actual a fost semnificativ mai mare cu 1.5 (95% IC 0.5 - 2) la pacienții cu durere (mediana 3.5 (IQR 2.0 – 5.5) vs 2.0 (IQR 1.5 – 2.5,  $p < 0.001$ ). De asemenea, 64.17% dintre pacienții cu durere au atins un handicap mediu, marcat prin scor EDSS 3.0, comparativ cu 17.65% dintre pacienții fără durere ( $p < 0.001$ ). Trebuie menționat ca nici un pacient din grupul pacienților fără durere nu a ajuns la un scor EDSS 4.5 sau 6.0.

S-a testat asocierea între durere și fatigabilitate și s-a obținut  $p < 0.001$ , asocierea fiind pozitivă și semnificativă. Riscul relativ de a prezenta fatigabilitate a fost de 3.13 (95% IC 1.47 - 6.67) ori mai mare la pacienții cu durere. Intensitatea durerii a fost mai mare la pacienții cu fatigabilitate. Scorul VAS pentru durere medie a fost semnificativ mai mare la pacienții cu fatigabilitate (mediana 4 (IQR 4 – 5) vs 2 (IQR 2 – 3.75),  $p < 0.001$ ).

### **Concluzii**

Durerea a reprezentat un simptom frecvent la pacienții cu SM din lotul de studiu, majoritatea pacienților au raportat o durere cronică de intensitate medie. Aceasta nu a fost influențată de tipul tratamentului imunomodulator sau de durata acestuia, în schimb prezența și severitatea durerii s-au corelat cu vârsta, durata bolii și cu prezența leziunilor de corp calos.

Durerea a reprezentat un factor clinic important, cu impact asupra evoluției bolii, gradul de handicap fiind mai mare la pacienții cu durere, iar transformarea în formă secundar-progresivă mai frecventă. S-a observat de asemenea o asociere între forma SMSP și severitatea durerii, scorul VAS fiind semnificativ mai mare la pacienții cu formă SMSP. O dublă asociere a fost observată între

durere și fatigabilitate, severitatea durerii fiind mai mare la pacienții cu fatigabilitate, în timp ce fatigabilitatea a fost mai frecventă la pacienții cu durere iar severitatea fatigabilității fizice și cognitive mai mare.

### ***Studiul 3. Vârsta ca factor de prognostic: particularități ale formelor pediatrice de SM***

#### **Ipoteza de lucru**

Datele din literatură sugerează faptul că vârsta la debut reprezintă o caracteristică importantă a progresiei și prognosticului bolii la pacienții cu SM.

Formele pediatrice de SM (SM-P), cu debut înaintea vârstei de 18 ani, sunt considerate rare, reprezentând 2 – 10% din totalul cazurilor de SM, debutul înaintea vârstei de 10 ani fiind întâlnit în mai puțin de 1% dintre cazuri. În ciuda a numeroase cercetări în domeniu, datele legate de tabloul clinic, istoria naturală și factorii de prognostic ai acestor forme nu sunt uniforme, rezultatele studiilor fiind heterogene. Acestea se bazează în general pe grupuri mici de pacienți, uneori raportări individuale de caz, studii care să includă loturi mai mari de 100 pacienți fiind rare.

În contextul celor prezentate mai sus, am considerat important a aduce date suplimentare legate de implicațiile clinico-evolutive ale vârstei la pacienții cu forme SM-P.

**Obiectivul principal** al studiului este de a evalua trăsăturile clinice și evolutive ale formelor pediatrice de SM, având debutul bolii înaintea vârstei de 18 ani, în funcție de vârsta la stabilirea diagnosticului și de a identifica factorii care influențează progresia bolii.

#### **Material și metodă**

Studiul a fost efectuat în colaborare cu Serviciul de Neurologie al Spitalului Regional Universitar din Caen, Franța. Pacienți având debutul SM înaintea vârstei de 18 ani, au fost identificați din baza de date regională de SM din regiunea Basse-Normandie, Franța (aproximativ 1,45 milioane locuitori) și introduși în studiu. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri în funcție de vârsta avută la stabilirea diagnosticului: grupul A incluzând toți pacienții cu vârsta mai mică de 18 ani la stabilirea diagnosticului și grupul B incluzând pacienții cu vârsta mai mare de 18 ani în momentul diagnosticului de SM.

Datele referitoare la caracteristicile clinice și evolutive ale bolii au fost evaluate și comparate între cele două grupuri și de asemenea raportate la datele clinico-evolutive existente ale pacienților adulți cu SM, incluși în aceeași bază de date.

#### **Rezultate**

Au fost incluși în studiu 41 pacienți cu P-MS dintre care 20 pacienți în grupul A și 21 pacienți în grupul B. Intervalul de vârstă cu cea mai mare frecvență de debut a SM a fost 14-15 ani pentru grupul A (40.0% dintre pacienți) și respectiv 16-17 ani pentru grupul B (52.4% dintre pacienți). Vârsta medie la debutul SM în întregul lot de studiu a fost de 14.46 ani (comparativ cu 33.9 ani în grupul adult). Comparând grupurile A și B, aceasta nu a variat semnificativ între cele două grupuri - 13.65 ani (DS 3.67) în grupul A vs 15.24 ani (DS 1.48) în grupul B,  $p = 0.117$ .

Pacienții din grupul A ( $n=20$ ) au avut o progresie mult mai rapidă spre un handicap mediu (scor EDSS 3.0) comparativ cu pacienții din grupul B ( $n=21$ ) (perioada debut – EDSS 3.0 = 6.4 vs 14.36 ani;  $p=0.02$ ) și au atins același nivel de handicap la o vârstă mult mai tânără (21.17 vs 29.79

ani;  $p=0.002$ ). Durata primei remisiuni a fost semnificativ mai scurtă în grupul A (1.44 vs 5.14 ani;  $p<0.001$ ) iar evoluția spre forma secundar-progresivă (SMSP) a fost mult mai rapidă la pacienții din grupul A față de cei din grupul B (14.97 vs 27.57 ani;  $p=0.01$ ). De asemenea, pacienții din grupul A au avut un risc mai mare de a atinge un scor EDSS 3.0 ( $p=0.01$ ) sau EDSS 6.0 ( $p=0.007$ ), cât și o mai mare probabilitate de trecere în forma SMSP ( $p<0.001$ ). Indexul de progresie (PI) al bolii al întregului grup pediatric a fost semnificativ mai mic comparativ cu cel observat în grupul de pacienți adulți cu SM (0.29 vs 0.45;  $p=0.003$ ), dar nu a variat semnificativ între cele două grupuri A și B (0.37 în grup A vs 0.21 în grup B).

### **Concluzii**

Formele pediatrice de SM au prezentat anumite particularități clinice și evolutive, în special acele forme ale bolii la care diagnosticul a fost stabilit înaintea vârstei de 18 ani. Aceste forme de SM par a avea o progresie mult mai rapidă spre transformarea în forma secundar-progresivă cât și spre un nivel de handicap mediu și sever. Acest nivel de handicap este atins la o vârstă mult mai tânără comparativ cu celelalte forme de SM-P. Cu toate acestea, comparativ cu formele de de SM cu debut la vârstă adultă, indexul de progresie a bolii a fost mai mic la acești pacienți cu forme pediatrice de SM.

## **CONCLUZII FINALE**

Prin rezultatele obținute, lucrarea de față aduce elemente importante, extensive despre prezența fatigabilității și a durerii la pacienții cu SM și rolul acestora în stabilirea prognosticului evolutiv al bolii, în contextul în care aceste obiective se regăsesc prea puțin în publicațiile din România și internaționale. Rezultatele cercetării constituie premise pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților cu SM, prezența durerii și a fatigabilității necesitând o evaluare, un diagnostic și un tratament cât mai precoce, ținând cont de particularitățile evolutive ale bolii.

Totodată, lucrarea a urmărit implicațiile clinico-evolutive ale vârstei de debut cu evidențierea particularităților formelor pediatrice de SM, în contextul frecvenței reduse a acestei forme de SM, datele din literatură despre istoria naturală a acestor forme fiind limitate și bazate pe populații mici de pacienți. Rezultatele cercetării asupra formelor SM-P pot constitui premisele unor analize ulterioare asupra identificării strategiilor terapeutice optime la această grupă de vârstă. Formele P-MS prezintă unele particularități clinice în special acele cazuri la care diagnosticul a fost stabilit înaintea vârstei de 18 ani. Acestea par a avea o evoluție clinică mai severă și o progresie a dizabilității mai rapidă. Rezultatele susțin necesitatea unui diagnostic prompt al formelor SM-P și inițierea unei terapii cât mai precoce, ținând cont de profilul evolutiv și de posibilul impact asupra formării academice a pacienților cu SM-P.

---

PhD Thesis - Abstract

# Pain and fatigue in multiple sclerosis and their impact on the evolutive prognosis of the disease

---

PhD Candidate **Romana Homorodean**

---

PhD Advisor **Prof. Dr. Lăcrămioara Perju-Dumbravă**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# SUMMARY

<b>INTRODUCTION</b>	13
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	15
<b>1. General data about multiple sclerosis</b>	17
1.1. Epidemiology	17
1.1.1. Prevalence and incidence of MS	17
1.1.2. Analytical epidemiology	17
1.2. Multiple sclerosis ethiopathogeny	18
1.2.1. Involvement of the immune system	18
1.2.2. Grey matter impairment	19
1.2.3. Anatomic and functional correlations	20
1.3. Multiple sclerosis diagnosis	20
1.3.1. Clinical manifestations of multiple sclerosis	20
1.3.2. Diagnosis criteria and contribution of neuroimaging in MS	22
1.4. Clinical course of multiple sclerosis	23
1.4.1. Relapses	23
1.4.2. Evolutive clinical forms	23
1.4.3. Progression of disability	24
1.4.4. Prognostic factors	24
<b>2. Fatigue in multiple sclerosis</b>	29
2.1. Fatigue definition	29
2.2. Fatigue epidemiology in MS	29
2.3. Fatigue ethiopathogeny in MS	29
2.3.1. Proinflammatory cytokins involvement	30
2.3.2. Role of cerebral lesions	30
2.3.3. Cerebral atrophy	30
2.3.4. Hypothalamic-pituitary dysfunction	31
2.3.5. Activation of neuronal circuits	31
2.3.6. Axonal degeneration	31
2.4. The association between fatigue and MS course	32
2.5. The association between fatigue and depression in MS	32
2.6. Fatigue classification	32
2.7. Fatigue assesment in MS	33
2.8. Fatigue treatment	34
<b>3. Pain in multiple sclerosis</b>	35
3.1. Definition	35

3.2. Epidemiology	35
3.3. Pain classification in MS	36
3.4. Pain physiopathology in MS	37
3.5. Pain assesment in MS	38
3.6. Pain treatment	38
<b>PERSONAL CONTRIBUTIONS</b>	<b>39</b>
<b>1. PROGNOSTIC FACTORS IN MS: FATIGUE AND PAIN ASSESMENT IN MS AND THEIR IMPLICATIONS IN CLINICAL COURSE</b>	<b>41</b>
1.1. Working hypothesis / objectives	41
1.2. General methodology	42
1.2.1. Study type	42
1.2.2. Patients	42
1.2.3. Diagnosis	42
1.2.4. Patients assesment	43
1.2.5. Statistical analysis	45
<b>1.3. Study 1 - Assessment of fatigue in MS: clinical correlations</b>	<b>47</b>
1.3.1. Working hypothesis	47
1.3.2. Objectives	47
1.3.3. Material and method	48
1.3.4. Results	48
1.3.5. Discussions	79
1.3.6. Conclusions	86
<b>1.4. Study 2 - Pain assesment in MS: clinical-evolutive correlations</b>	<b>89</b>
1.4.1. Working hypothesis	89
1.4.2. Objectives	89
1.4.3. Material and methods	89
1.4.4. Results	91
1.4.5. Discussions	105
1.4.6. Conclusions	109
<b>2. Study 3 - AGE AS A PROGNOSTIC FACTOR: PARTICULARITIES OF THE PAEDIATRIC MS FORMS</b>	<b>111</b>
2.1. Working hypothesis	111
2.2. Objectives	111
2.3. Material and methods	112
2.3.1. Patients	112
2.3.2. Inclusion criteria	112
2.3.3. Diagnosis	112
2.3.4. Patients assesment	113
2.3.5. Statistical analysis	113

2.4. Results	114
2.5. Discussions	125
2.6. Conclusions	127
<b>3. GENERAL CONCLUSIONS</b>	129
<b>4. ORIGINALITY AND INNOVATIVE ASPECTS OF THE THESIS</b>	131
<b>REFERENCES</b>	133
<b>ANEXE 1</b>	148
<b>ANEXE 2</b>	150
<b>ANEXE 3</b>	152

**Keywords:** multiple sclerosis, prognostic factors, fatigue, pain, paediatric forms

## **INTRODUCTION**

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, demyelinating, autoimmune disease of the central nervous system, being considered as the most common cause of progressive neurological disability in young adults, with a major physical, psychosocial and financial impact. It is a heterogeneous progressive disease, with a variable clinical course, being characterized by episodes of inflammation and demyelination, with multiple and timely disseminated sites (responsible for the occurrence of relapses) associated to a progressive axonal loss neurodegeneration and cerebral atrophy (responsible of progressive evolution and accumulation of disability in time).

Clinical onset of MS is usually between 20 and 40 years, whereas the early onset forms, before the age of 20 years, or the late onset forms, after the age of 50, are considered rare. The literature emphasizes the role of age of onset in the natural history of MS as an important prognostic factor of clinical outcome.

Pain and fatigue are nonspecific symptoms commonly found in MS, both at the onset and during progression of the disease. Their presence alone or with other so-called classic clinical signs of the disease, require evaluation and appropriate therapy. At present, their role and the evaluation modalities are increasingly discussed in literature. The main objective of this thesis is the assessment of pain and fatigue in MS patients and their impact on disease progression in the context of an analysis of the clinical and course prognostic factors.

The diagnosis of paediatric forms of MS is difficult and raises some specific differential diagnosis, especially when compared to other inflammatory and demyelinating neurological disorders more common in this group of age, especially the acute disseminated encephalomyelitis. Although the progression of disability seems to be slower than in adults, paediatric forms of MS lead to a significant level of disability at a younger age. The literature data about the natural history and prognosis of these forms are limited. In this context, one of the objectives of the thesis is to

evaluate the clinical course of the paediatric forms of MS, with the clinical onset before the age of 18.

The chosen subjects refer to an important topic, very discussed and dynamic in neurosciences, that of the MS, where the knowledge has much evolved in the recent years. By the results, we hope that the present research adds important new elements, to the existing ones about the clinical and course implications of pain and fatigue and about the role of the age of onset as a prognostic factor.

## **PERSONAL CONTRIBUTIONS**

### ***Study 1. Assessment of fatigue in MS: clinical correlations.***

#### **The working hypothesis**

Fatigue is a symptom commonly encountered in patients with MS, several studies reporting its prevalences up to 80%. Despite the high frequency and a clinical important impact, its ethiopathogenesis is not fully understood. A lot of mechanisms have been proposed, but none fully explains the fatigue, suggesting its complexity. Although fatigue is a common and troublesome symptom of MS, its assessment is subjective and difficult. There are several rating scales that quantify the impact of fatigue on daily physical, cognitive and psychosocial activities, most of them being self-assessment questionnaires. Most studies on fatigue in MS have tried to establish its relationship with MS clinical and course factors. From this perspective, the research results have been contradictory in terms of a relationship between fatigue and the physical disability. Although several studies have established a positive correlation between fatigue score and level of disability expressed by EDSS score, others have found only a weak association or conversely, they found no association between these factors.

**The main objective** of the study was to assess fatigue in MS patients using a specific scale and to appreciate its role in clinical course of the disease, identifying possible evolutive peculiarities of these patients.

#### **Material and methods**

The study population consisted of 101 patients diagnosed with MS from the records of the Neurology I department of Emergency County Hospital Cluj, having at least one neurological assessment over the past two years.

Patient files were systematically analyzed. For each patient we filled in an evaluation sheet organized as a questionnaire, containing several demographic and clinical parameters: sex, date of birth, date and age at MS onset and diagnosis, clinical onset type, clinical picture at onset, original clinical form of MS (primary-progressive or recuernt-remitting), disease duration, history of relapses, level of disability. Disease progression was assessed by time from onset to secondary-progressive form transformation, time to reach a medium (EDSS 3.0) or severe (EDSS 6.0) disability or by calculating the disease progression index (IP) ( $IP = EDSS / MS \text{ duration (years)}$ ).

We also obtained data on disease-modifying treatment and imaging evaluation by MRI examination (+/- cerebral spinal cervical dorsal), performed in a period not exceeding 3 months from the last reported neurological evaluation, using a 1.5 MRI Tesla and a standard image acquisition protocol for MS. Psychological evaluation was performed by the same examiner,



using a uniform battery of tests, during the three months interval since the last neurological assessment. Also electroneurographic examination with sensory and motor nerve conduction velocity study was performed during the three months period from inclusion, by the same examiner and using the same device of the Neurology I department.

Fatigue was assessed for each patient, using the "Modified Fatigue Impact Scale - MFIS", made up of 21 items, the total score ranging from 0 to 84, a higher score indicating greater fatigue. According to literature standards, a threshold score of 38 was chosen to distinguish the patients with fatigue from those who do not show fatigue. Patients were stratified into two groups according to the presence of fatigue and clinical, imaging and course characteristic were compared between the two groups.

## **Results**

The study group consisted of 101 patients with MS, regardless of the clinical form of the disease, of which 89.11% were women and only 10.89% men. The average age of patients was 41.75 +/- 12.24 years. Most patients (98.02%) had a relapsing-remitting clinical form at onset, only 1.98% of patients having a primary-progressive form.

Fatigue was a frequent symptom, being reported by 43.57% of the patients included in the study. We observed a significant association between age of patients at inclusion and fatigue, age is significantly higher, with 8.08 years in the fatigue group of patients (45.79 (SD 11.52) years vs 37.71 years (SD 12.97),  $p = 0.002$ ).

Disease duration was significantly higher in patients with fatigue (median 13.17 years (IQR 9.58 - 19.25) vs 6.21 years (IQR 2.67 - 13.83),  $p < 0.001$ ).

The total number of relapses was significantly higher in the group of fatigued patients (median of 7 (IQR 6-10) vs 3 (IQR 2-5),  $p < 0.001$ ). Instead, the duration of first remission was significantly longer (median 31 months (IQR 8-52) in patients with fatigue vs 20.64 months (SD 27.60),  $p = 0.005$ ).

The duration from onset to a secondary-progressive MS form has not varied significantly between the two groups ( $p = 0.709$ ). In contrast, significantly more patients with fatigue (46.51% vs. 8.62%,  $p < 0.001$ ) passed to a secondary-progressive form. The correlation between duration from onset to SMSP form and MFIS fatigue score was also evaluated and a Spearman correlation coefficient of -0.44 (95% CI -0.77 - -0.12) was obtained, associated with the test result  $p = 0.05$ , an acceptable inverse correlation.

An important result of the study was the association between fatigue and degree of disability. The group of patients with fatigue had an EDSS score significantly higher (median 4.00 (IQR 3.0 - 6.0) vs 2.0 (IQR 1.5 - 2.5),  $p < 0.001$ ). We conducted a simple linear regression model to assess the correlation between the fatigue MFIS score and the current EDSS score. Testing the statistical significance of the model a  $p = 0.004$  ( $F = 9.07$  1 Statistics, 41 g.d.l) was obtained. The model has a standard error of residuals of 12.42 and a coefficient of determination of 0.18. For each unit increase in current EDSS, MFIS score increases by 3.33. The presence of fatigue did not affect the time to reach a medium or severe disability, measured by duration from onset to an EDSS score 3.0 and 6.0 respectively.

We also tested the association between current EDSS score and MFIS score for cognitive fatigue, but there was no statistically significant correlation, yielding a Spearman correlation coefficient of 0.18 (95% CI -0.18 - 0.45),  $p = 0.247$ . Instead, the assessment of the association between current EDSS score and MFIS score for physical fatigue showed a good correlation to yielding a Spearman correlation coefficient of 0.54 (95% CI 0.32 - 0.72), associated with  $p < 0.001$ .

Patients with fatigue had significantly more lesions in the corpus callosum, highlighted by MRI (83.72% vs 62.07%,  $p = 0.017$ ). The relative risk was 1.35 (95% CI 1.06 - 1.72). It was a significant difference in terms of the presence of fatigue in patients with atrophy of the corpus callosum: 62.79% of patients with atrophy of the corpus callosum experienced fatigue compared to 27.59% of those without atrophy of the corpus callosum,  $p < 0.001$ . Also, fatigue was present in 66.67% of those with cortical atrophy compared to 35.53% of those without cortical atrophy,  $p = 0.007$ .

### **Conclusions**

Fatigue was a common but heterogeneous symptom, which was associated with MS clinical and prognosis factors. It was associated with older age, longer duration of illness and of the first remission as well as with a higher number of relapses. Secondary-progressive form was more frequent in patients with fatigue and duration from disease onset to the SMSP form progression was shorter in patients with more severe fatigue.

Fatigue seems to represent an important prognosis factor, associated with the degree of disability, patients with fatigue having a more severe degree of disability at study inclusion. The duration until reaching a moderate or severe disability was not influenced by the presence or severity of fatigue.

The analysis of the fatigue subcategories attributed to the physical fatigue a greater role, being positively correlated with the disease progression index, degree of disability and progression to a secondary-progressive form, while cognitive fatigue did not appear to influence the disease progression or severity.

Corpus callosum and cortical atrophy have been associated with the presence and severity of fatigue, suggesting the role of axonal loss and neuronal degeneration in its pathogenesis.

### ***Study 2. Pain evaluation in MS: clinical course correlations.***

#### **Working hypothesis**

Pain is common in MS patients, but not always reported by them. It is associated with a significant disability that strongly influences the quality of life of patients with MS.

Pain aspects and causes in MS are heterogeneous. Pain may be directly caused by MS lesions (eg optic neuritis, headache due to a cervical or brainstem demyelinating plaque, trigeminal neuralgia, Lhermitte's sign, etc.) or may be an indirect consequence of disease (eg, muscle or joint pain caused by vicious positions, spasticity, etc.) or may be a consequence of drug treatment (such as treatment with beta interferon).

Risk factors that might be associated with the occurrence and severity of pain were evaluated in several previous studies, but the results are heterogeneous. Age, disease progression and duration, and degree of disability appear to correlate with pain in patients with MS.

**The main objective** was the assessment of pain in a group of MS patients, analysing the clinical and course factors that could be associated with pain and highlighting some possible peculiarities of the clinical course of these patients.

### **Material and methods**

The study population consisted of the same group of patients that was used for the previous study, which has been previously characterized. Methods of diagnosis and assessment of patients were also presented above. Patients were divided into two groups according to the presence of pain. The clinical and imaging features were compared between the two groups.

Pain was assessed using the "Brief Pain Inventory" (BPI) scale, Romanian language version, that includes visual analogue scale (VAS) to quantify the severity of pain. Depending on the VAS score, pain was classified as mild (VAS <4), medium (VAS 4-6), or severe (VAS  $\geq$  7). The question number 5 from the BPI questionnaire was used to quantify pain intensity,.

Pain was characterized in terms of its character, location, duration and MS characteristic type. The pain is considered as acute if the duration is shorter than 4 weeks, subacute if the duration is between 4 and 12 weeks and chronic if it lasts more than 12 weeks. The pain was analyzed in relation to MS associated conditions, which could generate pain as well as in relation with the analgesic medication used.

### **Results**

At the inclusion in the study, 66.34% of patients experienced pain.

The mean age of patients at inclusion was significantly higher by 8.43 years (95% CI 3.26 - 13.6) in the group of patients with pain (43.99 years (SD 13.37) vs - 35.56 years (SD 10.1),  $p = 0.002$ ). Also the average age at MS onset was significantly higher by 4.68 years (95% CI 1.09 - 8.27) in patients with pain (31.24 years (SD 10.08) vs 26.56 years (SD 7.68),  $p = 0.011$ ). In contrast, there was no significant correlation between age at onset or the current age and pain severity, measured by VAS score (Spearman correlation coefficient = 0.05 (95% CI -0.18 - 0.29) associated with the significance test result  $p = 0.707$ ).

The most patients reported chronic pain (80.6%), while only 13.43% had acute pain at study inclusion, and 64.17% of patients had moderate pain, no patient having a value  $> 7$  of VAS score. Extremities dysaesthesias pain type was most common, being described by 53.73% of patients, followed by cervical - lumbar vertebral pain (47.76%) and painful muscle spasms (44.78%), most of the patients describing more than one type of pain.

No correlation or statistically significant association was observed between the presence or pain and the treatment type and duration (greater than 5 years). 62.69% of patients with pain had modifying disease progression treatment at inclusion, of which 41.79% with interferon and 8.95% with glatiramer acetate, while 26.86% of patients never had treatment.

A special mention must be made on the electroneurographic (ENG) changes. Contrary to an aforementioned, more frequent, subjective, painful symptomatology (66.34%), most patients

showed no changes on the ENG examination (62.5%). The most common ENG changes were: radiculopathy (19.64%), regardless of its location and axonal polyneuropathy (14.29%).

Most patients with pain (61.19%) had a disease duration more than 10 years. The pain was positively associated with a disease duration longer than 10 years ( $p = 0.017$ ). As the disease duration was longer, the VAS score was higher.

An interesting result of the study is the association between pain and disease progression to the secondary-progressive form (SPMS). All patients with SPMS form belonged to the group with pain. Among patients with RRMS form and pain, 38.46% had transformation to SPMS form while no patients without pain has progressed to the SMS SPMS form ( $p < 0.001$ ). In addition, in patients with SPMS, the VAS score was significantly higher than that of patients with RRMS form (median 4.0 (IQR 4.0 - 5.0) vs median 3.0 (IQR 2.0 - 4.0),  $p = 0.001$ ).

The degree of disability represented by EDSS score, was significantly higher by 1.5 (95% CI 0.5 - 2) in patients with pain (median 3.5 (IQR 2.0 - 5.5) vs 2.0 (IQR 1.5 - 2.5),  $p < 0.001$ ). Also, 64.17% of patients with pain achieved a moderate disability, marked by EDSS 3.0, compared to 17.65% of patients without pain ( $p < 0.001$ ). It should be noted that no patient in the group of patients without pain has reached a score EDSS 4.5 or 6.0.

The association between pain and fatigue was tested, and a positive and significant association was obtained  $p < 0.001$ . The relative risk of presenting fatigue was 3.13 (95% CI 1.47 - 6.67) times higher in patients with pain. Pain intensity was higher in patients with fatigue. Average VAS score for pain was significantly higher in patients with fatigue (4 median (IQR 4-5) vs 2 (IQR 2 - 3.75),  $p < 0.001$ ).

### **Conclusions**

The pain was a common but undertreated symptom in MS patients from the study group, most patients have reported a moderate chronic pain. This was not influenced by type or duration of the immunomodulatory therapy, instead the presence and severity of pain were correlated with age, disease duration and the presence of corpus callosum lesions.

The pain was an important clinical factor, with an impact on disease progression, the degree of disability being higher in patients with pain and transformation to a secondary-progressive form more frequent. An association between SMSP form and severity of pain was also observed, VAS score being significantly higher in patients with a SMSP form. A dual association was seen between pain and fatigue, pain severity was higher in patients with fatigue, while fatigue was more common in patients with pain, and physical and cognitive fatigue severity was higher.

### ***Study 3. Age as a prognostic factor: peculiarities of paediatric-MS form.***

#### **Working hypothesis**

Recent literature data underline the role of age at onset in the natural history of multiple sclerosis as a very important clinical prognostic factor.

Previous studies have shown that paediatric-MS (P-MS), having the clinical onset before age of 18 years, is considered relatively rare and occurs in 2 to 10% of all MS cases. Less than 1% of all MS cases have their clinical onset earlier than age of 10.

Despite a large literature, there was no certainty about onset symptoms, natural history or prognostic factors of P-MS. The most studies are generally based on small cohorts of patients, even individually case reports, studies including groups of more than 100 patients being scarce.

In the context of above data, we considered an important thing the bringing new data concerning the implications of age in the clinical-course of P-MS forms.

**The main objective** was to evaluate the clinical course of P-MS according to age at diagnosis, and to identify factors affecting the progression of the disease.

### **Material and methods**

The study was performed in collaboration with the Neurological Department of the County Emergency Hospital of Caen, France. The paediatric cases, defined as having MS onset before the age of 18, were identified within the database of the regional Basse-Normandie MS network and were included in the study.

The patients were classified in two groups according to the age at MS diagnosis: the first group (group A) of patients in whom MS diagnosis was set before age of 18 and the second group (group B) including patients older than 18 years at MS diagnosis.

The data concerning the clinical characteristics and disease course were evaluated and compared between the two groups and also reported to the adult MS data, of the same regional database, having the disease onset after age of 18.

### **Results**

A total of 41 patients with P-MS were included in the study among whom 20 patients in group A and 21 patients in group B.

The age intervals with the highest frequency at MS onset were 14-15 years in the group A (40.0%) and 16-17 years in group B (52.4%). The mean age at MS onset was of 14.5 in the entire P-MS group (vs 33.9 in the adult MS group). Comparing the two groups A and B, the mean age at MS onset did not differ significantly - 13.65 years (SD 3.67) in group A vs 15.24 years (SD 1.48) in group B,  $p = 0.117$ .

Patients from group A had a more rapid progression to a mild handicap (EDSS 3.0) than patients from group B (time to reach EDSS 3.0 of 6.34 vs 14.36 years;  $p=0.02$ ) and they reached this level of disability at a younger age (21.17 vs 29.79 years;  $p=0.002$ ).

The duration of the first remission was significantly shorter in group A (1.44 vs 5.14 years;  $p<0.001$ ) and the evolution to secondary-progressive (SP) form was faster when compared to group B (14.97 vs 27.57 years;  $p=0.01$ ).

Also, the patients from group A had a greater risk to reach EDSS 3.0 or EDSS 6.0 as well as a greater probability to reach SP form ( $p < 0.001$ ) than patients from group B. The progression index (PI) of the entire paediatric group, was significantly lower than mean PI in the adult group (0.29 vs 0.45;  $p = 0.003$ ) but not significantly different between the two groups (0.37 in group A vs 0.21 in group B).

### **Conclusions**

The paediatric forms of MS show some clinical peculiarities especially those with the age of diagnosis less than 18 years. Those forms seem to have a faster progression to secondary-progressive form and to a moderate and severe disability levels. These levels of disability are achieved at a younger age compared to the other forms of P-MS. However, compared with adult forms of MS onset, the disease progression index was lower.

### **FINAL CONCLUSIONS**

By the results, this paper brings important, extensive elements, about the presence of the fatigue and pain in MS patients and about their role in clinical course of the disease, while such objectives are scarce in Romania and international publications. The research results constitute the basis for improving the quality of life of MS patients, the presence of pain and fatigue requiring an early assessment, diagnosis and treatment, taking into account the course peculiarities of the disease.

Moreover, the work aimed the clinical course implications of age at onset, highlighting the particularities of the paediatric forms of MS, in the context of the rarity of this form of MS, the literature about the natural history of these forms being limited and based on small populations of patients. The results of research on MS-P forms may constitute prerequisites for subsequent analysis on identifying the optimal therapeutic strategies in this age group. P-MS forms show some clinical characteristics, in particular those cases in which the diagnosis was established before the age of 18. They seem to have a more severe clinical course and a faster progression of disability. The results support the need for prompt diagnosis of MS-P forms and initiation of therapy as early as possible, considering the clinical course and the possible impact on academic training of patients with P-MS