

# SCLEROZA MULTIPLĂ PRIMAR PROGRESIVĂ

Rodica Bălașa

Clinica Neurologică I, Tg.-Mureș

## REZUMAT

Scleroza multiplă primar progresivă (SMPP) are o evoluție progresivă de la debut, cu platouri ocazionale și remisiuni minore efemere. Pentru diagnosticul de SMPP noi folosim criteriile McDonald et al (2001).

Din cei 485 pacienți cu scleroză multiplă (SM) internați în clinica noastră în perioada ianuarie 2004 – ianuarie 2006, 53 pacienți (10,9%) au fost diagnosticați cu SMPP. Raportul femeii/bărbați a fost 1,2, iar vârsta medie la debut de  $39 \pm 8,2$  ani. Durata de evoluție de la debut până la internare a fost de  $6,6 \pm 5,5$  ani. Debutul a fost monosimptomatic la 71,7% din pacienții cu SMPP, însă în momentul internării tabloul clinic a fost multisimptomatic la 67,9% din pacienții cu SMPP. La debut, ca și la internare, simptomatologia prevalentă a fost piramidală-parapareză/tetrapareză (88,7%, respectiv 98,1%). La internare EDSS mediu a fost 4, 4 (între 1 și 7). Imagistica convențională prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală și spinală a evidențiat diferențe minime între pacienții cu SMPP și pacienții cu SM recurent remisivă sau SM secundar progresivă (încărcătură lezională relativ mică în T1 și T2 și nivel relativ scăzut de accentuare gadolinică). Latența undei P100 prelungită la potențialele vizuale evocate (PEV) a fost remarcată la 88,5% din pacienții cu SMPP. Acest mare procentaj de PEV modificate a facilitat diagnosticul de SMPP la pacienții cu parapareză/tetrapareză fără nevrită optică clinică. În concluzie, diagnosticul sigur de SMPP continuă să fie dificil și până în prezent nu este disponibil un tratament eficient.

**Cuvinte cheie:** scleroză multiplă; criterii Mc Donald; diagnostic; rezonanță magnetică cerebrală; scor EDSS; potențiale evocate vizuale

## ABSTRACT

Primary progressive multiple sclerosis (PPMS) has a progressive evolution from onset, with occasional plateaus and minor and temporary remissions. For the diagnosis of PPMS we currently use the Mc Donald et al criteria (2001).

Among the 485 patients with multiple sclerosis admitted in our department between January 2004-January 2006, 53 patients (10,9%) were diagnosed with PPMS. The average presenting age was  $39 \pm 8,2$  years old and women were predominant to men a factor of 1.2. The time of evolution from the onset to admission to our department was  $6,6 \pm 5,5$  years. The clinical onset was monosymptomatic in 71,7% of patients and the disease was monosymptomatic in 67,9% of PPMS patients at the time of admission to hospital. The prevalent symptomatology was with motor deficit pyramidal syndrome both at onset and at admission. The average EDSS score at admission was 4,4 (between 1 and 7). The brain and spine MRI showed minimal differences between PPMS patients and patients with relapsing remitting form of the disease. P100 wave latency at visual evoked potentials was abnormally increased in 88,5% of PPMS patients.

In conclusion, certain PPMS diagnosis is difficult and to date there is no efficient treatment for this form of multiple sclerosis.

**Key words:** multiple sclerosis; Mc Donald criteria; diagnosis; brain MRI; EDSS score; visual evoked potentials

## 1. DATE DIN LITERATURA DE SPECIALITATE

Prima standardizare a formelor clinice evolutive de scleroză multiplă (SM) a fost efectuată de către McAlpine și Compston (1). Un număr important de alte lucrări au fost dedicate aceleiași probleme (2-9).

În 1996, Lubin și Reingold (10) au publicat rezultatele consensuale ale unui studiu internațional referitoare la evoluția clinică a SM. S-au stabilit următoarele patru forme clinice evolutive:

- Scleroza multiplă recurent remisivă (SMRR): recurențe bine definite cu recuperare completă sau cu deficit rezidual și perioade fără progresie între recăderi.
- Scleroza multiplă secundar progresivă (SMSP): inițial forma recurent remisivă urmată de progresie cu sau fără recurențe ocazionale, remisiuni minore și platouri.
- Scleroza multiplă primar progresivă (SMPP): evoluție progresivă de la debut, cu platouri ocazionale sau remisiuni minore efemere.
- Scleroza multiplă recurent progresivă (SMRP): evoluție progresivă de la debut, cu recurențe

acute clare, cu sau fără recuperare și perioade cu progresie între recăderi.

Tipurile de SM stabilite de Lubin și Reingold (10) nu includ forma *trazițional progresivă* (SMTP) identificată de Filippi et al (11) și admisă apoi și de alți autori (12-15). În această formă se includ pacienții care au o evoluție progresivă, la intervale diferite de timp, după un singur puseu cu remisie completă. La început, SMTP a fost inclusă în SMSP, însă studii ulterioare au demonstrat că, din punct de vedere al imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM), se apropie mai mult de SMPP (11, 12).

Confavreux și Compston (16) consideră faptul că formele de SMRP și SMTP pot crea confuzii, mai ales în condițiile în care se impune adoptarea unei terapii adecvate, în conformitate cu protocoalele actuale. Aceste două forme pot fi încadrate fie în SMSP, fie în SMPP, în raport cu momentul apariției puseelor și cu criteriile de diagnostic stabilite de McDonald et al în 2001 (17) și revizuite de Polman et al în 2005 (18). În plus, Confavreux și Vukusic (19) consideră că SMRP și SMPP sunt asemănătoare și atrag atenția asupra faptului că evoluția progresivă, fie primară, fie

secundară ar putea fi privite ca similare. Acest ultim punct de vedere va trebui însă să fie, în continuare, dezbătut și clarificat.

Evoluția clinică progresivă a SM de la debut a fost remarcată chiar de Charcot (citată de 20 și 21). În ultima decadă, un număr important de studii au fost efectuate în vederea stabilirii unor criterii sigure de diagnostic al formei SMPP, care reprezintă 10-15% din totalul formelor de SM (17, 18, 20-27). Se admite că 3-5% din SMPP prezintă pusee clinice care se suprapun pe evoluția progresivă a SM (13, 20, 24, 28).

SMPP este definită în momentul actual ca fiind forma de SM în care evoluția este progresivă de la debut, cu deteriorare continuă cel puțin un an, perioadă în care se pot remarca fie tablou clinic staționar („în platou“), fie îmbunătățiri tranzitorii minore, fie chiar pusee de mică intensitate (10, 17, 18, 20, 22, 25, 28).

Debutul SMPP este mai tardiv decât în SMRR, în jurul vârstei de 38 de ani. La debut, diagnosticul diferențial întâmpină considerabile dificultăți. Ambele sexe sunt afectate în aproximativ egală măsură (raportul bărbați/femei este de 1/1 (3)). Tabloul clinic cel mai frecvent întâlnit la debut este parapareza spastică lent progresivă (3, 17, 20-29). În studiul lui Stevenson et al (14) debutul SMPP a fost:

- a. parapareză la 83% din pacienți;
- b. hemipareză la 6%;
- c. sindromul cerebelar la 9%;
- d. sindromul de trunchi cerebral, scăderea vederii și tulburările cognitive la câte 1% din pacienți.

În perioada de stare a SMPP, parapareza și/sau hemipareza se transformă în tetrapareză. De asemenea, se constată apariția tulburărilor senzitive și/sau sfincteriene. Semnele cerebelare și/sau de trunchi cerebral pot întregi tabloul clinic. La acestea se pot adăuga tulburările de vedere.

Deficitele cognitive se pot instala și apoi agrava în orice moment al evoluției. Evoluția SMPP poate fi lent sau rapid progresivă, uneori asemănătoare cu cea a SMSP (16-18, 20-33).

Studiile genetice care au analizat asocierea unor gene HLA cu SMPP nu au găsit diferențe semnificative față de SMRR sau SMSP (34, 35).

Factorii imunologici implicați în SMPP sunt aceiași ca în celelalte forme de SM cu mici diferențe. Rolul celulelor T-CD8 este similar tuturor tipurilor de SM (36). Prezența în cantitate mai mare a imunoglobulinelor specifice (benzi oligoclonale) în lichidul cefalorahidian (LCR) la pacienții cu SMPP a fost confirmată în unele studii și infirmată în altele (37-42). Noile criterii de diagnostic ale SM includ și analiza LCR stabilindu-se chiar „profiluri“ pentru fiecare formă de SM, inclusiv SMPP (17, 25, 43). Boxel-Dezaire et al (44) au găsit diferențe între tipurile de SM,

în ceea ce privește expresia citokinelor. Peltola et al (45) au remarcat creșterea produșilor de oxid nitric în LCR-ul pacienților cu SMPP, ceea ce ar reflecta atrofia creierului. McDonnell et al (46) au observat creșterea moleculelor de adeziune solubile din ser în SMPP. Duran et al (47) au stabilit diferite tipuri de expresie a moleculelor de adeziune la pacienții cu SMRR față de cei cu SMPP. Rezultate controversate au fost obținute referitoare la activarea citokinelor pro-inflamatorii/neurotoxice și antiinflamatorii/neuroprotectoare (48-52).

Studiile neuropatologice (biopsice sau necropsice) au demonstrat existența următoarelor diferențe cantitative și calitative în zonele de demielinizare și în substanța albă aparent normală între SMPP și SMRR/SMSP:

- a. procese inflamatorii difuze de mică intensitate;
- b. pierderi mai pronunțate de oligodendrocite;
- c. distrucții axonale permanente și mai extinse, cu deosebire la nivelul măduvei spinării cervicale (53-60).

Metodele neurofiziologice, în particular potențialele evocate (vizuale, auditive, senzitive, motorii), au pus în evidență anomalii importante la pacienții cu SMPP (61-64). În studiul lui Martinelli și Comi din 1995 (citată de 65) frecvența anomaliilor la 40 pacienți cu SMPP a fost:

- a. potențiale evocate vizuale – 84%;
- b. potențiale evocate auditive – 38%;
- c. potențiale senzitive la membrele superioare – 61%;
- d. potențiale evocate senzitive la membrele inferioare – 84%;
- e. potențiale evocate motorii-100%.

Diferențele au fost însă nesemnificative față de pacienții cu SMSP.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) convențională relevă la SMPP următoarele caracteristici în raport cu SMRR/SMSP:

- a. încărcătura lezională în T1 și T2 relativ mai mică;
- b. nivel relativ scăzut al activității leziunilor (slabă intensificare prin administrare de gadolinium);
- c. leziuni noi puține;
- d. rată mare a anomaliilor difuze.

De subliniat faptul că distribuția anomaliilor IRM este relativ similară cu cele din SMRR/SMSP, cu unele diferențe, de la studiu la studiu (14, 17, 18, 20, 25, 31, 66-71). Cu toate că aspectele IRM sunt depistate rapid după debutul SMPP, nu s-a putut stabili o corelație semnificativă între parametrii mai sus amintiți și progresia afecțiunii (20, 66, 70, 72). Contrar așteptărilor, IRM a măduvei spinării nu prezintă diferențe semnificative între SMPP și celelalte tipuri de SM (69, 73). Administrarea unei doze triple de gadolinium nu a intensificat

aspectele IRM la pacienții cu SMPP (74). Studiile spectroscopice prin rezonanță magnetică au demonstrat modificări difuze ale substanței albe aparent normale mai evidente în SMPP decât în celelalte tipuri de SM (75-77). În plus studiile IRM prin transfer de magnetizație și/sau prin tensor de difuzie au arătat aspecte de afectare mai evidentă a substanței albe/substanței cenușii aparent normale în SMPP decât în SMRR (78-81). Cu toate că unele din rezultatele publicate referitoare la aspectele IRM obținute prin tehnicile calitative și/sau cantitative sunt controversate, totuși Kremenichutzky et al (82) consideră că există date suficiente pentru stabilirea diagnosticului imagistic de SMPP.

Rata de agravare a pacienților cu SMPP (cuantificată cu „*disability status scale*“) este mai mare decât a pacienților cu SMSP dacă sunt urmăriti de la debutul afecțiunii. În condițiile în care agravarea bolii este luată în calcul numai din momentul evoluției progresive, SMSP nu se deosebește semnificativ de SMPP (30, 83).

Tulburările cognitive în SMPP au fost studiate în SM cronică progresivă (SMPP+SMSP). În acest context, tulburările cognitive sunt mai frecvente și mai severe decât în SMRR, putând fi parțial corelate cu modificările IRM (84-90). Comi et al (91) au remarcat prezența tulburărilor cognitive la 53% din pacienții cu SMSP și numai la 7% din cei cu SMPP. Aceste rezultate nu au fost confirmate de Foong et al (92) care au constatat prezența tulburărilor cognitive în proporții relativ mari la ambele tipuri de SM (46% la pacienții cu SMPP și 67% la pacienții cu SMSP). Se poate concluziona totuși faptul că la pacienții cu SMPP, tulburările cognitive sunt de mai mică importanță decât la pacienții cu SMSP.

Tratamentul SMPP rămâne în continuare o provocare pentru medici și cercetători. Un număr important de studii sunt în derulare însă rezultatele atestă până în momentul actual inexistența unui tratament eficient în SMPP. Astfel, sunt studii randomizate în care se încearcă utilizarea de interferon beta (1a și 1b), mitoxantronă, glatiramer acetat, azatioprina, metotrexat, cladribină, imunoglobulină intravenos, ciclofosamidă, transplant de celule stem hematopoietice etc. ținând seama de faptul că în SMPP procesele patologice sunt cu deosebire degenerative, tratamentele viitoare vor trebui să se bazeze și pe agenți care să prevină neurodegenerarea și să faciliteze regenerarea (93-100).

## 2. STUDII PERSONALE

În perioada ianuarie 2004 – ianuarie 2006 am efectuat un studiu prospectiv asupra pacienților cu SMPP.

Din totalul de 485 pacienți cu SM internați în Clinica Neurologică I din Tg.-Mureș, un număr de 53 pacienți

(10, 9%) au fost diagnosticați cu SMPP. De subliniat faptul că diagnosticul de SMPP a fost stabilit pe baza criteriilor lui McDonald și colab. (17) și Thompson și colab. (25).

La toți pacienții cu SM s-au urmărit următorii parametrii clinici și paraclinici:

- vârsta la debutul afecțiunii;
- sexul;
- durata evoluției bolii;
- simptomatologia de debut;
- simptomatologia în momentul internării;
- scorul de handicap EDSS în momentul internării;
- parametrii funcționali (PF): piramidal, senzitiv, cerebelar, de trunchi cerebral, autonom, vizual și cognitiv;
- examinarea prin IRM cerebrală și/sau spinală;
- latența undei P100 obținută prin potențiale evocate vizuale.

Vârsta medie de debut a fost de  $39 \pm 8,2$  ani. Din cei 53 de pacienți, un număr de 29 au fost de sex feminin (raportul femeii/bărbați = 1,2). Durata medie de evoluție a bolii până la internare a fost de  $6,6 \pm 5,5$  ani.

Debutul a fost monosimptomatic la 38 pacienți (71,7%) și plurisimptomatic la 15 pacienți (28,3%). Sindromul piramidal (parapareză/tetrapareză) a fost prezent la 47 pacienți (88,7%), urmat la mare distanță de următoarele sindroame (figura 1):

- senzitiv (parestezii) la 10 pacienți (18,9%);
- de trunchi cerebral (tulburări vestibulare) la 6 pacienți (11,3%);
- autonom (tulburări sfincteriene) la 4 pacienți (7,5%).

La internarea în clinică simptomatologia pacienților cu SMPP a fost mai complexă, devenind multisimptomatică la 67, 9%. Astfel, sindromul piramidal a fost prezent la 52 pacienți (98,1%). Simptomatologia de trunchi cerebral, cu deosebire sindromul vestibular central a fost descris la 28 pacienți (52, 8%), urmat la mici diferențe de (figura 2):

- sindromul cerebelar la 24 pacienți (45,3%);

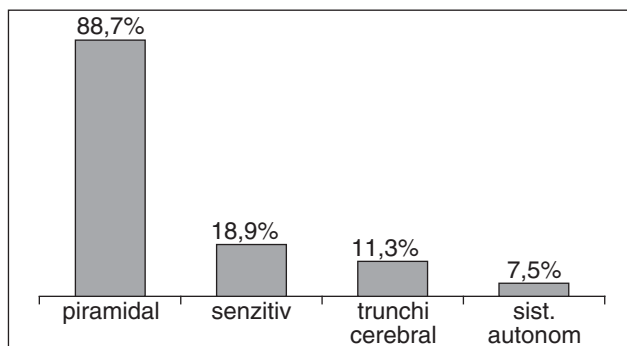
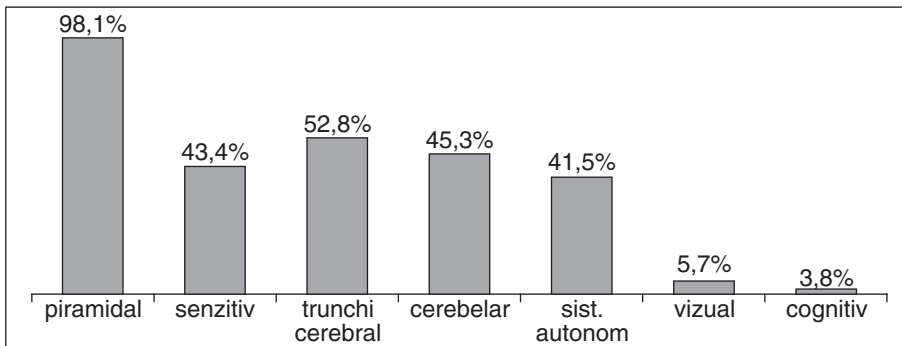
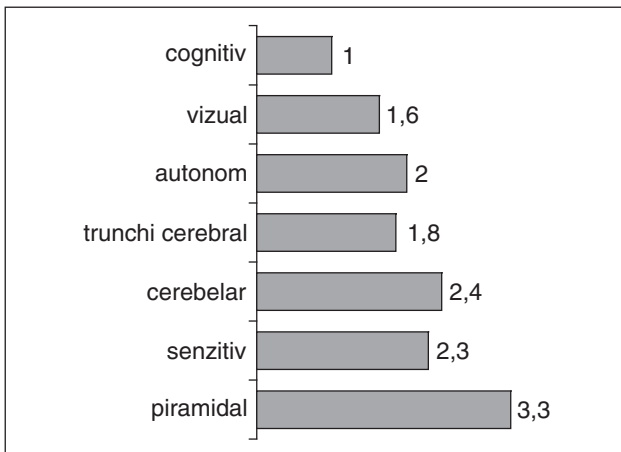


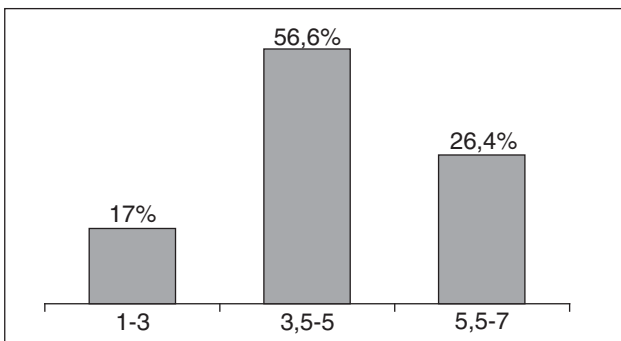
Figura 1  
Sindroamele neurologice de debut la pacienții cu SMPP



**Figura 2**  
Sindroamele neurologice la internarea în clinică



**Figura 3**  
Valorile medii ale parametrilor funcționali (EDSS) ale pacienților la internare



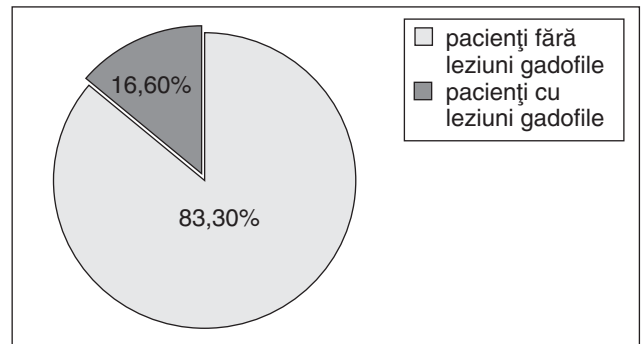
**Figura 4**  
Scorurile EDSS la internarea în clinică

- b. sindromul senzitiv la 23 pacienți (43,4%);  
c. tulburările sfincteriene, cu deosebire cele de micțiune, la 22 pacienți (41,5%).

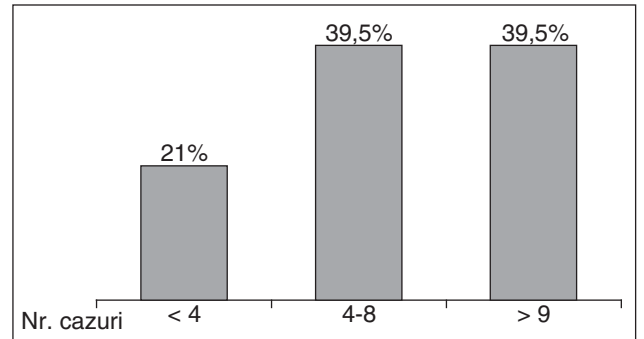
Nevrita optică a fost depistată numai la 3 pacienți (5,7%), utilizându-se item-urile din EDSS au fost depistate tulburări cognitive numai la 2 pacienți (3,8%).

Examenul neurologic efectuat la internare a evidențiat următoarele valori medii ale parametrilor funcționali (EDSS) (figura 3):

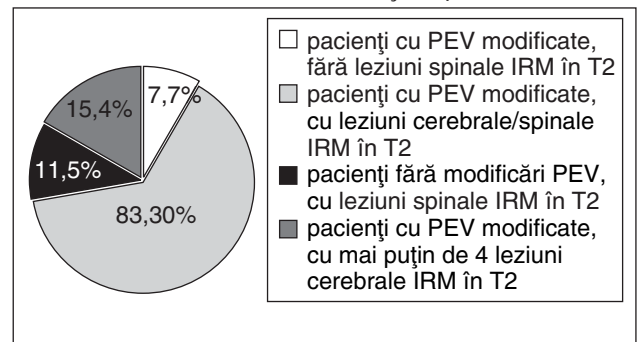
- piramidal = 3,3;
- cerebelar = 2,4;
- senzitiv = 2,3;
- autonom = 2;
- de trunchi cerebral = 1,8;
- vizual = 1,6;
- cognitiv = 1.



**Figura 5**  
Imagistica prin rezonanță magnetică după administrare de gadolinium



**Figura 6**  
Procentajul pacienților cu leziuni de demielinizare în T2 evidențiate prin IRM cerebral



**Figura 7**  
Repartizarea procentuală a pacienților cărora li s-au efectuat PEV și IRM

La internare, scorul mediu EDSS a fost de 4,4. Un număr de 9 pacienți (17%) prezentau un scor EDSS sub 3, un număr de 30 pacienți (56,6%) aveau un scor cuprins între 3,5 și 5, iar restul de 14 pacienți (26,4%) s-au inclus între limitele de 5,5 și 7 (figura 4).

Examenul IRM a fost efectuat la 50 de pacienți (94,3%). Dintre aceștia, la 26 pacienți (52%) IRM a



fost numai cerebral, la 17 pacienți (34%) a fost atât cerebral, cât și spinal, iar la 7 pacienți (14%) a fost numai spinal. Gadolinium a fost administrat la 24 pacienți (48%), din care, 20 pacienți (83,3%) prezentau leziuni negadofile și numai 4 (16,7%) aveau leziuni gadofile (figura 5).

Din totalul de 43 pacienți (86%) la care s-a efectuat IRM cerebral, numărul de leziuni de demielinizare în T2 a fost astfel repartizat (figura 6):

- mai puțin de 4 leziuni la 9 pacienți (21%);
- între 4-8 leziuni la 17 pacienți (39,5%);
- peste 9 leziuni la 17 pacienți (39,5%).

Din cei 24 pacienți (45,3%) la care s-a efectuat IRM spinal, leziuni de demielinizare în T2 au fost depistate la 9 pacienți (37,5%). PEV au fost efectuate la 26 de pacienți (49,1%). Prelungirea undei P100 peste limitele normale a fost observată la 23 pacienți (88,5%). Analiza pacienților cărora li s-a efectuat PEV și examen IRM a evidențiat (figura 7):

- 2 pacienți (7,7%) cu PEV modificate, fără leziuni spinale IRM în T2;
- 17 pacienți (65,4%) cu PEV modificate, cu leziuni cerebrale și/sau spinale IRM în T2;
- 3 pacienți (11,5%) fără modificări PEV, cu leziuni cerebrale IRM în T2;
- 4 pacienți (15,4%) cu PEV modificate, cu mai puțin de 4 leziuni cerebrale IRM în T2.

Odată cu introducerea criteriilor de diagnostic ale lui McDonald et al (17) posibilitatea de individualizare a pacienților cu SMPP este mult mai bună. Din studiul prezentat reiese faptul că numărul de pacienți cu SMPP este cu puțin peste 10%. Vârsta medie de debut este mai tardivă și cu dispersie mai mare decât la pacienții cu SMRR ( $39 \pm 8,2$  ani). Cu toate că în unele studii sexul masculin a fost mai frecvent întâlnit, studiul realizat în clinica noastră a arătat că sexul feminin este mai frecvent (F/B = 1,2), însă sub raportul F/B ale formei de SMRR, care se situează în jurul cifrei de 2. Ceea ce diferențiază în mod evident SMPP de SMRR este, în opinia noastră, debutul monosimptomatic (~ 72%) în prima formă, față de debutul multisimptomatic (~ 55%) la cea de a doua formă. Sindromul piramidal, cu deosebire parapareza a dominat tabloul clinic de debut (~ 89%). La internarea în clinică la un

interval mediu de la debut de  $6,6 \pm 5,5$  ani, tabloul clinic a fost multisimptomatic (minimum două sindroame) la 36 pacienți (67,9%), în creștere de la 15 pacienți (28,3%).

Datorită simptomatologiei predominant piramidale la internare (~ 98%), diagnosticul diferențial a impus excluderea unor mielopatii cronice progresive de diverse etiologii. Considerăm ca extrem de utilă anamneza amănunțită a evoluției bolii pentru a putea surprinde puseele de mai mică intensitate sau care nu au alertat pacientul (tulburări de vedere, parestezii etc). Progresia disabilității pacienților cu SMPP a fost mai lentă decât a celor cu SMSP, în condițiile în care s-a atins un EDSS de 6. Această ultimă observație trebuie verificată în timp deoarece am urmărit un număr mic de pacienți numai o perioadă de doi ani. Datele clinice corespund între anumite limite cu cele din literatura de specialitate (16, 19-23, 28-31, 101-103).

IRM convențională efectuată la pacienții cu SMPP nu a permis evidențierea unor aspecte convingător diferite de cele obținute la pacienții cu SMSP. Datele obținute s-au integrat în cele publicate în literatura de specialitate. Totuși, în ultimii ani, în vederea obținerii unor date mai specifice pentru SMPP, se acordă o foarte mare importanță cuantificării leziunilor măduvei cervicale și utilizării unor noi tehnici imagistice prin rezonanță magnetică (transfer de magnetizare, tensor de difuzie, spectroscopie). Cu aceste metode se pot obține date asupra modificărilor din substanța albă și/sau cenușie aparent normală a sistemului nervos central (66-82, 104-109).

Prezența modificărilor PEV la 88,5% din pacienții cu SMPP reprezintă un element important în stabilirea diseminării în spațiu a leziunilor de demielinizare la pacienții cu simptomatologie clinică medulară (110).

De subliniat faptul că, PEV plus minimum patru leziuni IRM cerebrale și două leziuni IRM spinale în T2 îndeplinesc atât criteriile lui McDonald et al (17), cât și cele revizuite de Polman et al (18).

În concluzie, în medie 10% din pacienții cu SM au forma primar progresivă, al cărui diagnostic sigur continuă să fie dificil și nu beneficiază de tratamentul care se aplică formelor recurent remisive și secundar progresive.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Mc Alpine D, Compston N** – Same aspects of the natural history of disseminated sclerosis. *Quart J Med*, 1952, 21, 135-167.
2. **Fog T, Linnemann F** – The course of multiple sclerosis in 73 cases with computer- designed curves. *Acta Neurol Scand*, 1970, 46 (Suppl), 1-175.
3. **Confavreux C, Aimard D, Devic M** – Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerised data processing of 349 patients. *Brain*, 1980, 103, 281-300.
4. **Poser S, Raun NE, Poser W** – Age of onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 1982, 66, 355-362.
5. **Weinshenker BG, Bass B, Rice GP et al** – The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain*, 1989, 112, 133-146.
6. **Phadke JG** – Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain*, 1990, 113, 1597-1628.

7. **Miller DH, Hornabrook PW, Purdie G** – The natural history of multiple sclerosis: a regional study with some longitudinal data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55, 341-346.
8. **Runmarker B, Andersen O** – Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain*, 1993, 116, 117-134.
9. **Trojano M, Avolio C, Manzan C et al** – Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58, 300-306.
10. **Lubin FD, Reingold SC** – Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, 1996, 46, 907-911.
11. **Filippi M, Campi A, Martinelli V et al** – Transitional progressive multiple sclerosis: MRI and MTI findings. *Acta Neurol Scand*, 1995, 92, 178-182.
12. **Gayou A, Brochet B, Dousset V** – Transitional progressive multiple sclerosis: a clinical and imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 63, 396-398.
13. **Andersson PB, Wanbant E, Gee L et al** – Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Arch Neurol*, 1999, 56, 1138-1142.
14. **Stevenson VL, Miller DH, Rovaris M et al** – Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross-sectional study. *Neurology*, 1999, 52, 839-845.
15. **Weinschenker BG** – Progressive forms of MS: classification streamlined or consensus overturned? *Lancet*, 2000, 355, 162-163.
16. **Confavreux C, Compston A** – The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A et al (Eds) *McAlpine's Multiple Sclerosis*, Churchill Livingstone, Philadelphia 2006, 183-284.
17. **McDonald WI, Compston A, Edan G et al** – Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001, 50, 121-127.
18. **Polman CH, Reingold SC, Edan G et al** – Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*, 2005, 58, 840-846.
19. **Confavreux C, Vukusic S** – Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, 2006, 129, 606-616.
20. **Kremenchutzky M** – Primary progressive MS. *Intern MSJ*, 2003, 10, 89-95.
21. **Rice G, Kremenchutzky M, Cottrell D et al** – Observations from the natural history cohort of London Ontario. In: Filippi M, Comi G (Eds). *Primary progressive multiple sclerosis*, Springer, Milan 2002, 5-10.
22. **Thompson AJ, Polman CH, Miller DH et al** – Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 1997, 120, 1085-1096.
23. **McDonnell GV, Hawkins SA** – Clinical study of primary progressive multiple sclerosis in North Ireland, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 64, 451-454.
24. **Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G et al** – The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain*, 1999, 122, 1941-1949.
25. **Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F et al** – Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol*, 2000, 47, 831-835.
26. **McDonnell GV, Hawkins SA** – Primary progressive multiple sclerosis clarity but many unanswered questions. *J Neurol Sci*, 2002, 199, 1-15.
27. **Wolinsky JS** – The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2003, 206, 145-152.
28. **Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GPA et al** – The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 1999, 122, 625-639.
29. **Thompson A** – Overview of primary progressive multiple sclerosis (PPMS): similarities and differences from other forms of MS, diagnostic criteria, pros and cons of progressive diagnosis. *Mult Scl*, 2004, 10 (Suppl 1), S2-S7.
30. **Confavreux C, Vukusic S, Morean T et al** – Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2000, 343, 1430-1438.
31. **Thompson AJ, Kermod AG, Wicks D et al** – Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 1991, 29, 53-62.
32. **Comi G, Filippi M, Martinelli V et al** – Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 1995, 132, 222-227.
33. **Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ et al** – Cognitive function in primary progressive and transitional multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain*, 1999, 122, 1341-1348.
34. **Weinschenker BG, Santrach P, Bissanet AS et al** – Major histocompatibility complex class II alleles and the course and outcome of MS: a population-based study. *Neurology*, 1998, 51, 742-747.
35. **Mastermann T, Hillert J** – HLA-DR15 and age of onset in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2002, 9, 177-185.
36. **Skulina C, Schmidt S, Dornmair K et al** – Multiple sclerosis, brain-infiltrating CD8+T cells persist as clonal expressions in cerebrospinal fluid and blood. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101, 2428-2433.
37. **Hohlfeld R** – Immunologic factors in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scl*, 2004, 10 (Suppl 1), S16-S22.
38. **Pirttila T, Nurmikko T** – CSF oligoclonal bands, MRI, and the diagnosis of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 1995, 92, 468-471.
39. **Acarin N, Rio J, Fernandez A et al** – Different antiganglioside antibody pattern between relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 1996, 93, 99-103.
40. **Montalban X** – Immunology. In: Filippi M, Comi G (Eds). *Primary progressive multiple sclerosis*. Springer, Milan 2002, 17-24.
41. **Egg R, Reindl M, Deisenhammer F et al** – Anti-MOG and anti-MBP antibody subclasses in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2001, 7, 285-289.
42. **Zeman AZ, Kidd D, McLean BN et al** – A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, 60, 27-30.
43. **Freedman MS** – Primary progressive multiple sclerosis, cerebral fluid considerations. *Mult Scl*, 2004, 10 (Suppl 1), S31-S35.
44. **van Baxel-Dezaire AHH, Smits M, van Trigt-Hoff SCJ et al** – Cytokine and 11-12 receptor mRNA discriminate between different clinical subtypes in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2001, 120, 152-160.
45. **Peltola J, Ukkanen M, Moilanen E et al** – Increased nitric oxide products in CSF in primary progressive MS may reflect brain atrophy. *Neurology*, 2001, 57, 895-896.
46. **McDonnell GV, McMillan SA, Douglas JP et al** – Serum soluble adhesion molecules in multiple sclerosis, raised sVCAM-1, sICAM-1 and sE-selectin in primary progressive disease. *J Neurol*, 1999, 246, 87-92.
47. **Duran I, Martinez-Caceres EM, Rio J et al** – Immunological profile of patients with primary progressive multiple sclerosis. Expression of adhesion molecules. *Brain*, 1999, 122, 2297-2307.
48. **Stadelmann C, Kerschensteiner M, Misgeld T et al** – BDNF and gp 145 trkB in multiple sclerosis brain lesions, neuroprotective interactions between immune and neuronal cells? *Brain*, 2002, 125, 75-85.
49. **Killestein J, Den Drijner BF, van der Graff WL et al** – Intracellular cytokine profile in T-cell subsets of MS patients, different features in primary progressive disease. *Mult Scler*, 2001, 7, 145-150.
50. **Duran I, Martinez-Caceres EM, Brieve L et al** – Similar pro-and anti-inflammatory cytokine production in the different clinical forms of MS. *Mult Scler*, 2001, 7, 151-156.
51. **Sorensen PS** – Biological markers in body fluids for activity and progression in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 1999, 5, 287-290.
52. **Neuhaus O, Hartung HP** – In search of a disease marker, the cytokine profile of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scl*, 2001, 7, 143-144.
53. **Lucchinetti C, Bruck W** – The pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scl*, 2004, 10 (Suppl 1), S23-S30.
54. **Lassmann H, Raine CS, Antel J et al** – Immunopathology of multiple sclerosis, report an international meeting held at the Institute of Neurology of the University of Vienna. *J Neuroimmunol*, 1998, 86, 213-217.
55. **Revesz T, Kidd D, Thompson AJ et al** – A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 1994, 117, 759-765.
56. **Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R** – Axonal pathology in multiple sclerosis, relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol*, 1999, 12, 295-302.
57. **Ganter P, Prince C, Esiri MM** – Spinal cord axonal loss in multiple sclerosis, a postmortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1999, 25, 459-467.
58. **Evangelou N, Esiri MM, Smith S et al** – Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2000, 47, 391-395.
59. **Lassmann H, Wekerle H** – The pathology of multiple sclerosis. In: Compston A et al (Eds) *McAlpine's multiple sclerosis*, Churchill Livingstone, Philadelphia 2006, 557-599.
60. **Brück W. Pathology** – In: Filippi M, Comi G (Eds). *Primary progressive multiple sclerosis*, Springer, Milan 2002, 11-24.

61. **Comi G, Leocani L, Medaglini S et al** – Measuring evoked responses in multiple sclerosis. *Mult Sci*, 1999, 5, 263-267.
62. **Leocani L, Comi G** – Neurophysiological investigations in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 2000, 13, 255-261.
63. **Filippi M, Campi A, Mammi S et al** – Brain MRI and multimodal evoked potentials in benign and secondary multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58, 31-37.
64. **Kira J, Tobimatsu S, Goto I et al** – Primary progressive versus relapsing remitting multiple sclerosis in Japanese patients, a combined clinical, magnetic resonance imaging and multimodality evoked potential study. *J Neurol Sci*, 1993, 117, 179-185.
65. **Leocani L, Comi G** – Neurophysiology. In: Filippi M, Comi G. Primary progressive multiple sclerosis, Springer, Milan 2002, 25-33.
66. **Filippi M, Rovaris M, Rocca MA** – Imaging primary progressive multiple sclerosis, the contribution of structural, metabolic and functional MRI techniques. *Mult Sci*, 2004, 10, S36-S45.
67. **Ingle GT, Thompson SJ, Miller DH** – Conventional MRI. In: Filippi M, Comi G (Eds) Primary progressive multiple sclerosis, Springer, Milan 2002, 63-76.
68. **Rovaris M, Bozzali M, Santuccio G et al** – In vivo assessment of the brain and cervical cord pathology of patients with primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 2001, 124, 2540-2549.
69. **Lycklama à Nijeholt GJ, van Walderveen MAA, Castelijns JA et al** – Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain*, 1998, 121, 687-697.
70. **van Walderveen MAA, Lycklama à Nijeholt GS, Adler HJ et al** – Hypointense lesions on T1-weighted spin echo magnetic resonance imaging. Relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2001, 58, 76-81.
71. **van Walderveen MAA, Barkhof F, Tas MW et al** – Patterns of brain magnetic resonance abnormalities on T2-weighted spin echo images in clinical subgroups of multiple sclerosis a large cross-sectional study. *Eur Neurol*, 1998, 40, 91-98.
72. **Ingle GT, Stevenson VL, Miller DH et al** – Two-year follow-up study of primary and transitional progressive multiple sclerosis. *Mult Sci*, 2002, 8, 108-114.
73. **Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF et al** – Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. *Brain*, 1996, 119, 709-714.
74. **Silver NC, Good CD, Barker GJ et al** – Sensitivity of contrast enhanced MRI in multiple sclerosis. Effects of gadolinium dose, magnetization transfer contrast and delayed imaging. *Brain*, 1997, 120, 1149-1161.
75. **Davie CA, Barker GJ, Thompson AJ et al** – 1H magnetic resonance spectroscopy of chronic cerebral white matter lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 63, 736-742.
76. **Sohy J, Rooney WD, Goodkin DE et al** – 1H MRSI comparison of white matter and lesions in primary progressive and relapsing remitting MS. *Mult Sci*, 2000, 6, 148-155.
77. **Caramanos Z, Santos AC, Francis SJ et al** – Proton magnetic resonance spectroscopy. In: Filippi M, Comi G (Eds). Primary progressive multiple sclerosis, Springer, Milan, 2002, 89-112.
78. **Filippi M, Campi A, Martinelli V et al** – A brain MRI study of different types of chronic progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 1995, 91, 231-233.
79. **Leary SM, Silver NC, Stenenson VL et al** – Magnetisation transfer of normal appearing white matter in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Sci*, 1999, 5, 313-316.
80. **Dehmeshki J, Silver NC, Leary SM et al** – Magnetisation transfer ratio histogram analysis of primary progressive and other multiple sclerosis subgroups. *J Neurol Sci*, 2001, 185, 11-17.
81. **Rovaris M, Comi G, Filippi M** – Magnetisation transfer and diffusion tensor magnetic resonance imaging. In: Filippi M, Comi G (Eds). Primary progressive multiple sclerosis, Springer, Milan, 2002, 77-88.
82. **Kremenchutzky M, Lee D, Rice GP et al** – Diagnostic brain MRI findings in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Sci*, 2000, 6, 81-85.
83. **Ebers GC** – Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Sci*, 2004, 10 (Suppl 1), S8-S12.
84. **Feinstein A, Ron M, Thompson A** – A serial study of psychometric and magnetic resonance imaging changes in multiple sclerosis. *Brain*, 1993, 116, 569-602.
85. **Amato MP, Panziani G, Siracusa G et al** – Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis. A reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*, 2001, 58, 1602-1606.
86. **Foong J, Rozewicz L, Queghebeur G et al** – Neuropsychology deficits in multiple sclerosis after an acute relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 64, 529-532.
87. **Rovaris M, Filippi M, Falautano M et al** – Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 1998, 50, 1601-1608.
88. **Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ et al** – Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis, a controlled study with MRI correlates. *Brain*, 1999, 122, 1341-1348.
89. **Filippi M, Tortorella C, Rovaris M et al** – Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 68, 157-161.
90. **Nocentini U, Rossini PM, Carlesimo GA et al** – Patterns of cognitive impairment in secondary progressive stable phase of multiple sclerosis, correlations with MRI findings. *Eur Neurol*, 2001, 45, 11-18.
91. **Comi G, Filippi M, Martinelli V et al** – Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 1995, 132, 222-227.
92. **Foong J, Rozewicz L, Chong WK et al** – A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol*, 2000, 247, 97-101.
93. **Miller DH, Leary SM, Thompson AJ** – Overview of London trial of intramuscular interferon-1a in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Sci*, 2004, 10 (Suppl 1), S56-S57.
94. **Stüve O, Kita M, Pelletier D et al** – Mitoxantrone as a potential therapy for primary progressive multiple sclerosis. *Mult Sci*, 2004, 10 (Suppl 1), S58-S61.
95. **Montalban X** – Overview of European pilot study of interferon 1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Sci*, 2004, 10 (Suppl 1), S62-S64.
96. **Wolinsky JS** – The Promise trial, baseline data review and progress report. *Mult Sci*, 2004, 10 (Suppl 1), S65-S72.
97. **Kreitman RR, Beauchette F** – On the horizon, possible neuroprotective role for glatiramer acetate. *Mult Sci*, 2004, 10 (Suppl 1), S81-S89.
98. **Leary SM, Thompson AJ** – Primary progressive multiple sclerosis, current and future treatment options. *CNS Drugs*, 2005, 19, 369-376.
99. **Chitnis T, Imitala J, Khonry SJ** – Therapeutic strategies to prevent neurodegeneration and promote regeneration in multiple sclerosis. *Curr Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic Disorders*, 2005, 5, 11-26.
100. **Lubin F** – Multiple sclerosis trial designs for the 21<sup>st</sup> century, building on recent lessons. *J Neurol*, 2005, 252 (Suppl 5), V/46-V/53.
101. **Dujmovic I, Mesaros S, Pekmovic T et al** – Primary progressive multiple sclerosis, clinical and paraclinical characteristics with application of the new diagnostic criteria. *Eur J Neurol*, 2004, 11, 439-444.
102. **Tremlett H, Paty D, Devonshire V** – The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology*, 2005, 65, 1919-1923.
103. **J Sastre-Garriga, Ingle GT, Rovaris M** – Long-term clinical outcome of primary progressive MS. Predictive value of clinical an MRI data. *Neurology*, 2005, 65, 633-635.
104. **Ramio-Torrenta L, Sastre-Garriga J, Ingle GT et al** – Abnormalities in normal appearing tissues in early primary progressive multiple sclerosis and their relation to disability, a tissue specific magnetisation transfer study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77, 40-45.
105. **Inglese M, Grossman EI, Filippi M** – Magnetic resonance imaging monitoring of multiple sclerosis lesion evolution. *J Neuroimaging*, 2005 (Suppl), 15, S22-S29.
106. **Zivadinov R, Leist TP** – Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*, 2005, 15 (Suppl), S10-S21.
107. **Tench CR, Morgan PS, Jaspan T et al** – Spinal cord imaging in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*, 2005, 15 (Suppl), S94-S102.
108. **Rovaris M, Rocca MA, Filippi M** – Magnetic resonance-based techniques for the study and management of multiple sclerosis. *Brit Med Bull*, 2003, 65, 133-144.
109. **Agosta F, Benedetti B, Rocca MA et al** – Quantification of cervical cord pathology in primary progressive MS using diffusion tensor MRI. *Neurology*, 2005, 64, 631-635.
110. **Bălașa R** – Studiul comparativ între aspectele potențialelor evocate vizuale și imagistica prin rezonanță magnetică la pacienții cu nevrită optică și scleroză multiplă. Teză de doctorat, Tg.-Mureș 2003.