

## Scleroza multiplă în Republica Moldova: studiu descriptiv de prevalență și evoluția manifestărilor clinice

Cristina Marcoci<sup>+1,2</sup>, Vitalie Lisnic<sup>+1,2</sup>, Mihail Gavriliuc<sup>+1,2</sup>, Olesea Odainic<sup>+2</sup>, Marina Sangheli<sup>+1,2</sup>, Anna Belenciuc<sup>+1,2</sup>, Maurizio Leone<sup>+3</sup>, Maura Pugliatti<sup>+4</sup>

<sup>1</sup>Catedra de neurologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Structura Complexă de Neurologie, Institutul de Tratament și Recuperare cu Caracter Științific, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni, Rotondo, Italia;

<sup>4</sup>Departamentul de Medicină Clinică și Experimentală, Universitatea din Sassari, Italia.

### Autor corespondent:

Dr. Cristina Marcoci

Catedra de neurologie a USMF „Nicolae Testemițanu”

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Str. Korolenko, 2, Chișinău, Republica Moldova, MD-2028

e-mail: cristina.marcoci27@gmail.com

## Multiple sclerosis in the Republic of Moldova: a descriptive study of prevalence and evolution of clinical manifestations

Cristina Marcoci<sup>+1,2</sup>, Vitalie Lisnic<sup>+1,2</sup>, Mihail Gavriliuc<sup>+1,2</sup>, Olesea Odainic<sup>+2</sup>, Marina Sangheli<sup>+1,2</sup>, Anna Belenciuc<sup>+1,2</sup>, Maurizio Leone<sup>+3</sup>, Maura Pugliatti<sup>+4</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup> Institute of Neurology and Neurosurgery, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup> Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Sassari, Italy;

<sup>4</sup> Complex Structure of Neurology, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni, Rotondo, Italy.

### Corresponding author:

Dr. Cristina Marcoci

Chair of neurology, „Nicolae Testemițanu” SMPHU,

Institute of Neurology and Neurosurgery

2, Korolenko street, Chisinau,

Republic of Moldova, MD-2028

e-mail: cristina.marcoci27@gmail.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Etiologia sclerozei multiple rămâne necunoscută, însă interacțiunea factorilor genetici și de mediu este implicată în patogenia acesteia. Actualmente, există tratamente care modifică evoluția bolii, dar acestea nu pot preveni în totalitate recurențele și nu există nicio medicație eficientă pentru formele progresive ale bolii. Prevalența maladiei nu a fost, deocamdată, studiată în Republica Moldova.

### Ipoteza de cercetare

Studierea prevalenței sclerozei multiple în Republica Moldova și compararea ei cu cele din țările vest-europene, precum și cercetarea evoluției manifestărilor clinice a patologiei.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Cercetarea actuală este primul studiu neuroepidemiologic național, bazat pe mai multe surse de date, inclusiv înregistrări medicale și statistici oficiale de sănătate ale populației. A fost efectuată o estimare mai exactă a prevalenței sclerozei multiple în Republica Moldova, inclusiv, în funcție de vârstă și pe sexe.

### Rezumat

**Introducere.** Scleroza multiplă (SM) este o boală inflamatorie cronică a sistemului nervos central, care poate duce la invaliditate permanentă la adulții tineri. Investigarea epidemiologiei SM în Republica Moldova prezintă interes, luând în

### What is not known yet, about the topic

The etiology of the disease is still unknown, however, the interaction of genetic and environmental factors is involved in its pathogenesis. So far, were discovered disease-modifying treatments, but which can not completely prevent and impede the occurrence of relapses and there is no effective medication for the progressive forms of the disease.

### Research hypothesis

MS epidemiology investigation in the Republic of Moldova shows interest, taking into account the fact that the natural evolution of the disease still is not affected by the use of disease modifying drugs.

### Article's added novelty on this scientific topic

This research is the first national neuroepidemiologic study based on multiple data sources, including medical records and statistics of population health. It was awarded a broader and more detailed analysis of the prevalence of age-specific and gender in patients with MS in the Republic of Moldova, a study that is also standardized to European population.

### Abstract

**Introduction.** Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system, which can lead to standing disability in young adults. Investigation of MS epidemiology in the Republic of Moldova shows interest, taking

considerație și faptul că evoluția naturală a bolii încă nu este influențată de utilizarea medicamentelor modificatoare a bolii.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși pacienții diagnosticați cu SM conform criteriilor McDonald 2010, formele clinic și imagistic definite. Sursele epidemiologice au fost colectate din înregistrările medicilor de familie din diferite regiuni ale țării, ale neurologilor din spitalele raionale, municipale și orașenești, din arhivele centrelor de diagnostic republicane de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), din registrele administrative (centralizate). Au fost înregistrați parametrii demografici ai pacienților și cei clinici ai maladei.

**Rezultate.** Șapte sute patruzeci și șapte de pacienți cu SM locuiau în Republica Moldova la ziua de prevalență (31 decembrie 2012). Astfel, prevalența estimată a SM în Republica Moldova este de 21,0 la 100.000 de locuitori (95% CI: 14,8–27,1). Din 724 de cazuri de SM, 460 (63,5%) au fost de sex feminin (vârsta medie – 42,1±11,9 ani) și 264 (36,5%) – de sex masculin (vârsta medie – 40,8±12,8 ani); în cele 23 de cazuri de SM restante, sexul pacienților nu a putut fi identificat în documentele medicale originale. Prevalența maximă a SM a fost identificată la grupul de vârstă de 40-49 de ani: la femei – 57,0 la 100.000 locuitori, la bărbați – 29,0 la 100.000 locuitori. Distribuția a 721 de cazuri prevalente pe zone administrative în Republica Moldova, a fost următoarea: 32% – Centru, 13,9% – municipiul Chișinău, 33,8% – Nord, 11,1% – Sud, 2,1% – Unitățile teritoriale din stânga Nistrului și 7,1% – UTA Găgăuzia.

**Concluzii.** Prevalența brută estimată a sclerozei multiple în Republica Moldova a fost de 21,0 cazuri la 100.000 de locuitori, care s-a dovedit a fi mai mică decât în țările din Europa. Cel mai probabil, prevalența SM în Republica Moldova este subestimată din cauza ignorării simptomatologiei precoce a maladei de către pacient, adresării tardive la neurolog sau, deoarece diagnosticul dat nu este stabilit la adresarea pacientului simptomatic.

**Cuvinte cheie:** scleroză multiplă, studiu descriptiv, epidemiologie, prevalență.

## Introducere

Scleroza multiplă (SM) este cea mai frecventă cauză de dizabilitate neurologică la adulții tineri din întreaga lume și, aproximativ, jumătate din cei afectați sunt din Europa [1-3]. Distribuția geografică a SM este eterogenă, dar e bine cunoscut faptul, că boala este mai răspândită în zonele temperate decât în zonele tropicale. O distribuție geografică eterogenă a fost raportată și între diferite grupuri etnice și, de asemenea, în cadrul comunităților mici. SM are o prevalență ridicată în rândul populațiilor care locuiesc la latitudini mari. Studiile epidemiologice, efectuate în ultimele decenii, au arătat o creștere a prevalenței SM, cu variații semnificative între zonele de la aceeași latitudine, chiar și în aceeași țară.

Deși etiologia acestei boli este încă necunoscută, Compston A. și coaut. (2006) demonstrează că persoanele cu o interacțiune specifică a factorilor genetici și a celor de mediu sunt mai predispuse la dezvoltarea SM [1]. Cercetătorii sunt de acord că, indiferent de acești factori, se constată o incidență și preva-

into account the fact that the natural evolution of the disease is still not affected by use of the disease modifying drugs.

**Material and methods.** The study included patients diagnosed with MS according to the McDonald criteria 2010, clinical and imagistic defined forms. Epidemiological sources were collected from records of family doctors from different regions of the country, neurologists from district, municipal and city hospitals, investigations archives of magnetic resonance imaging (MRI) of republican diagnostic centers, administrative records (centralized). Collection of cases included: questionnaire of patient assessment with inclusion of demographic and clinical data.

**Results.** 747 MS patients were living in the study area, on the prevalence day, 31 December 2012. A crude prevalence was 21.0 per 100.000 inhabitants (95% CI: 14.8–27.1). From 724 prevalent cases, 460 (63.5%) were females with a mean age of 42.1±11.9 years and 264 (36.5%) were males, mean age of 40.8±12.8 years. The highest estimates were observed in the age group 40-49, for women, 57.0 per 100.000 inhabitants and, for men, 29.0 per 100.000 inhabitants. The distribution of 721 prevalent cases by administrative areas in the Republic of Moldova was the following: Center – 32%, Chisinau – 13.9%, North – 33.8%, South – 11.1%, Transnistria – 2.1% and UTA Gagauzia – 7.1%.

**Conclusion.** The estimated prevalence of multiple sclerosis in the Republic of Moldova was 21.0 per 100.000 inhabitants. This proved to be lower than in European countries. Also the patient's neglect of the first appeared signs and symptoms lead to a late addressing to the neurologist doctor. On the other hand, when the patient addresses in time to a doctor, the reason why MS is not detected would be underestimating the diagnosis, which in some cases is established with delay and in the other cases it is not set at all.

**Keywords:** multiple sclerosis, descriptive study, epidemiology, prevalence.

## Introduction

Multiple sclerosis (MS) is the most common cause of neurological disability in young adults worldwide and about half of those affected are from Europe [1-3]. The geographical distribution of MS is heterogeneous, but it is well known that the disease is more prevalent in temperate zones than in the tropics. A heterogeneous geographical distribution has been also reported between different ethnic groups, and also within small communities. MS has a high prevalence in populations living at high latitudes. Epidemiological studies conducted during the last decades have shown an increased prevalence of MS, with significant variations between regions of the same latitude, even in the same country.

Although the etiology of this disease is still unknown, some studies show that people with a specific interaction of environmental and genetic factors are more likely to develop MS as indicated by Compston and coauthors (2006) [1]. Researchers agree that, regardless of these factors, there is a growing

lență tot mai mare a SM într-o varietate de arealuri, cum ar fi Sardinia (Italia), Norvegia, Suedia, Marea Britanie [6, 7, 8]. Epidemiologia SM nu a fost, deocamdată, estimată cu exactitate în Europa de Est. Cu toată penuria de referințe bibliografice est-europene, există, totuși, anumite estimări statistice raportate în Bulgaria, Republica Cehă, Federația Rusă, Polonia, Ungaria, Slovacia, România și Belarus [9]. Principalele registre naționale s-au efectuat în următoarele state: Italia, Norvegia, Suedia, Germania, Franța, Danemarca, Statele Unite ale Americii, Noua Zeelandă și Japonia [10-17]. Conform ultimelor date din Atlasul Federației Mondiale al Sclerozei Multiple (MSIF) [18], numărul estimat de persoane cu SM a crescut de la 2,1 milioane, în 2008, la 2,3 milioane, în 2013, cu un raport F:B de 2:1.

În această ordine de idei, scopul studiului nostru a fost estimarea prevalenței sclerozei multiple în Republica Moldova, cu precizarea ei pe sexe și grupuri de vârstă, ținând cont și de faptul, că evoluția naturală a maladiei nu este influențată farmacologic de către medicamentele disponibile.

### Material și metode

În studiu au fost incluși toți pacienții din Republica Moldova, diagnosticați cu SM către ziua de prevalență (31 decembrie 2012). Drept referință pentru calcule s-a luat populația Republicii Moldova de 3.559.541 de locuitori (date oficiale) [2]. Diagnosticul s-a făcut în conformitate cu criteriile McDonald din 2010, idem – clasificarea (Tabelul 1) [3-5]. Pacienții cu alte boli demielinizante au fost excluși din studiu. Diagnosticarea maladiei, pe lângă simptomatologia clinică, s-a bazat pe teste de laborator și investigații neuroimagingistice.

Sursele epidemiologice pentru studiu le-au constituit pacienții cu diagnostic relevant, stabilit până în anul 2014. Acestea au inclus: (a) pacienți internați în secțiile Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Chișinău (INN) în perioada anilor 2008-2014, cei examinați ambulatoriu în policlinica INN, cei internați în alte spitale din Chișinău, cum ar fi: serviciile de neurologie ale Institutului de Medicină Urgentă, Spitalului Clinic Militar Central, Spitalului Ministerului Afacerilor Interne, precum și în spitalele raionale din Republica Moldova; (b) bazele de date de la neurologii din țară; (c) rezultatele investigațiilor din arhivele de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) cu diagnosticul de „patologie demielinizantă”; (d) lista pacienților cu SM, înregistrați la Ministerul Sănătății al Republicii Moldova.

Toată informația de la sursele menționate mai sus au fost analizate pentru a verifica și confirma diagnosticul și clasificarea SM. Drept referință a fost utilizată clasificarea ICD-10-CM, unde SM a fost notată cu codul G35. Formele evolutive ale SM au fost clasificate după Lublin F. și coaut. (1996) [4]:

- (1) SM recurent-remisivă (SM-RR);
- (2) SM secundar-progresivă (SM-SP);
- (3) SM primar-progresivă (SM-PP);
- (4) SM progresivă-recidivantă (SM-PR).

Informația, provenită din sursele menționate mai sus, a fost introdusă într-o bază de date unificată. Materialele duplicate pe bază de nume, gen, dată și locul nașterii, domiciliu stabil al pacienților la debutul clinic al bolii, au fost excluse. Au fost prelucrate informațiile referitoare la semnele clinice

incidence and prevalence of MS in a variety of spreading areas such as Sardinia, Norway, Sweden, United Kingdom [6, 7, 8]. MS has not yet been thoroughly researched in Eastern Europe, so there is not enough literature on epidemiological data in this region, but is nevertheless a statistical basis from some countries in the region, including Bulgaria, Czech Republic, Russian Federation, Poland, Hungary, Slovakia, Romania and Belarus [9]. The main national registries have been conducted in the following countries: Italy, Norway, Sweden, Germany, France, Denmark, United States of America, New Zealand and Japan [10-17]. According to the latest data from MSIF Atlas [18], the estimated number of people with MS increased from 2.1 million in 2008 to 2.3 millions in 2013, with a Women:Men ratio of 2:1.

This research was aimed at investigating the multiple sclerosis in the Republic of Moldova, including gender and age specific trends, taking into account the fact that the natural evolution of the disease is not yet influenced by the use of disease-modifying drugs.

### Material and methods

Patients diagnosed with MS by the prevalence day, December 31, 2012, were included in the study. Reference data for calculations was the population of Republic of Moldova of 3.559.541 inhabitants (official data) [2]. Diagnosis was made according to McDonald criteria in 2010 (Table 1) [3, 4, 5]. This and the classification are also made on the basis of epidemiological studies on MS guidelines. Patients with other demyelinating diseases were excluded from the study. Patient diagnosis was based on laboratory tests and neuroimaging investigations.

The epidemiological sources for the study were the patients with relevant diagnosis established by 2014. These included: (a) patients admitted to the departments of the Institute of Neurology and Neurosurgery (INN) in the 2008-2014 period, examined in the outpatient clinic of INN, admitted to other hospitals in Chisinau, such as: neurology services at the Institute of Emergency Medicine, at the Central Military Hospital, at the Hospital of the Ministry of Internal Affairs, as well as at other hospitals in Republic of Moldova outside Chisinau; (b) databases from neurologists in the country; (c) scans from the archives of magnetic resonance imaging (MRI) with diagnosis of “demyelinating pathology”; (d) the list of MS patients from the Ministry of Health.

All clinical and preclinical data from the above mentioned sources were analyzed to make the diagnosis and classification of MS. The hospital records used the classification ICD-10-CM to specify the diagnosis of MS. All patients with the established disease were marked with the code G35. According to Lublin and coauthors (1996) [4], MS has been classified into four types:

- (1) recurring-remitting MS (RR-MS);
- (2) secondary-progressive MS (SP-MS);
- (3) primary-progressive MS (PP-MS), and
- (4) progressive-recidivist MS (PR-MS).

The statistical analysis of the collected material of MS began with the establishment of a single set of data, including

**Tabelul 1**

Criteriile de diagnostic ale sclerozei multiple conform McDonald W. (2010), actualizate de Polman C. *et al.* (2011) [3, 5]

Prezentare clinică	Date adiționale, necesare diagnosticului de scleroză multiplă
≥2 puseuri; semne clinice obiective pentru ≥2 leziuni, sau semne clinice obiective pentru 1 leziune, asociată cu semne anamnestice justificate pentru un puseu anterior	Niciuna
≥2 puseuri; semne clinice obiective pentru 1 leziune	Diseminarea în spațiu (DIS), demonstrată prin: ≥1 leziune în T2 în cel puțin 2 din 4 regiuni ale SNC, tipice pentru SM (periventriculară, juxtacorticală, infratentorială sau medulară); sau, se așteaptă un ulterior puseu, implicând alte localizări în SNC
1 puseu; semne clinice obiective pentru ≥2 leziuni	Diseminarea în timp (DIT), demonstrată prin: prezența concomitentă a leziunilor asimptomatice gadolinium-captante și noncaptante în orice moment; sau, o nouă leziune(i) în T2 sau/și gadolinium-captantă pe IRM de monitorizare, indiferent de momentul apariției acesteia, cu referire la explorarea imagistică de bază; sau, se așteaptă cel de-al doilea puseu
1 puseu; semne clinice obiective pentru 1 leziune (sindrom clinic izolat)	Diseminarea în timp și în spațiu, demonstrată prin: (1) Pentru DIS: ≥1 leziune în T2, în cel puțin 2 din 4 regiuni ale SNC, tipice pentru SM (periventriculară, juxtacorticală, infratentorială sau medulară); sau, se așteaptă cel de-al doilea puseu, implicând alte localizări în SNC; (2) Pentru DIT: prezența concomitentă a leziunilor asimptomatice gadolinium-captante și noncaptante în orice moment; sau, o nouă leziune(i) în T2 sau/și gadolinium-captantă pe IRM de monitorizare, indiferent de momentul apariției acesteia, cu referire la explorarea imagistică de bază; sau, se așteaptă cel de-al doilea puseu
Progresia neurologică insidioasă, sugestivă pentru SM (SM-PP)	Progresie a bolii timp de 1 an (documentată retrospectiv sau prospectiv), plus 2 din următoarele 3 criterii: (1) semne pentru DIS în creier, bazată pe ≥1 leziune în T2 în regiunile caracteristice pentru SM (periventriculară, juxtacorticală sau infratentorială); (2) semne pentru DIS în măduva spinării, bazată pe ≥2 leziuni în T2 medulare; (3) LCR pozitiv (semne izoelectrice focalizate ale benzilor oligoclonale și/sau indexul IgG mărit)

obiective, debutul maladiei, data primei vizite la neurolog, datele de diagnostic, a evoluției clinice a bolii și scorul de evaluare a dizabilității pacientului (l. engl. *Expanded Disability Status Scale, EDSS*) [19].

Pentru analiza statistică a fost utilizat softul SPSS, versiunea 21 (SPSS Inc., IBM, New York, Statele Unite ale Americii).

### Rezultate

În ziua de prevalență (31 decembrie 2012), au fost înregistrate 747 de persoane cu reședința în Republica Moldova, care suferă de SM în conformitate cu criteriile McDonald 2010 [3], populația țării la această dată fiind de 3.559.541 de locuitori [2]. Prevalența brută estimată a fost de 21,0 la 100.000 de locuitori (95% CI: 14,8-27,1). Sexul și vârsta la momentul

**Table 1**

Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria by Polman and co-authors 2011 [3, 5]

Clinical presentation	Additional data needed for MS diagnosis
≥ 2 attacks; objective clinical evidence of ≥ 2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack	None
≥ 2 attacks; objective clinical evidence of 1 lesion	Dissemination in space, demonstrated by: ≥ 1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord); or await a further clinical attack implicating a different CNS site
1 attack; objective clinical evidence of ≥ 2 lesions	Dissemination in time, demonstrated by: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and non-enhancing lesions at any time; or a new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or await a second clinical attack
1 attack; objective clinical evidence of 1 lesion (clinically isolated syndrome)	Dissemination in space and time, demonstrated by: (1) For DIS: ≥ 1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord); or await a second clinical attack implicating a different CNS site; (2) For DIT: simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and non-enhancing lesions at any time; or a new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or await a second clinical attack
Insidious neurological progression suggestive of MS (PPMS)	1 year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria: (1) evidence for DIS in the brain based on ≥ 1 T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions (2) evidence for DIS in the spinal cord based on ≥ 2 T2 lesions in the cord (3) positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

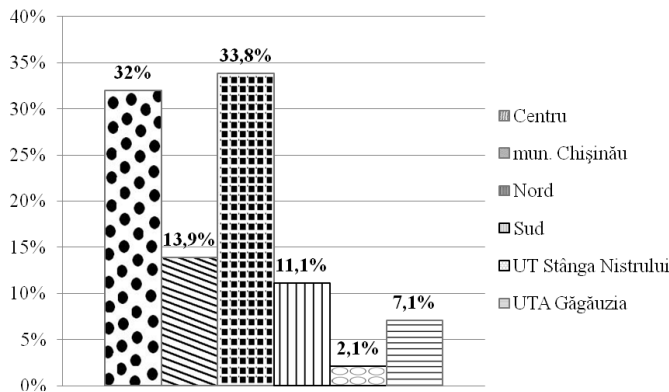
data from different epidemiological sources and disposal of duplicates based on name, gender, date and place of birth, and residence of patients at clinical onset of the disease. Was processed the information on objective clinical signs, the onset of the disease, the date of first visit to the neurologist, the diagnostic and the clinical course of the disease data, and the patient disability assessment scale – Expanded Disability Status Scale (EDSS) [19].

For the statistical analysis was used the SPSS soft, version 21, (SPSS Inc., IBM, New York, USA).

### Results

On prevalence day (31 December 2012), 747 MS patients, which suffer from MS according to McDonald criteria 2010 [3],





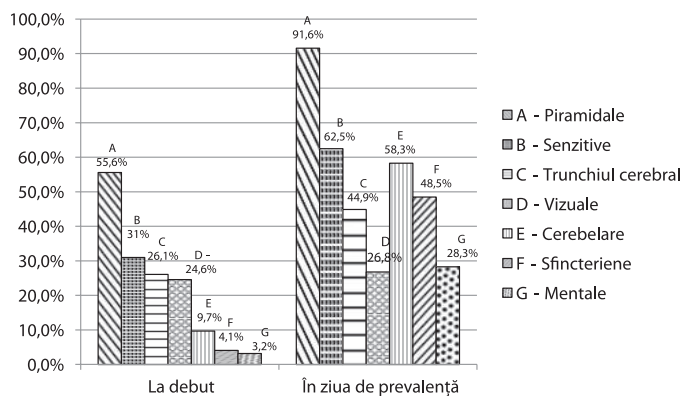
**Fig. 1** Distribuția celor 721 de cazuri de scleroză multiplă în regiunile administrative ale Republicii Moldova

studiului au fost cunoscute pentru 724 de cazuri, obținându-se, astfel, o prevalență brută de 24,9 la 100.000 de locuitori (95% CI: 19,8 – 30,0) la femei și de 16,4 la 100.000 de locuitori (95% CI: 11,9 – 18,9) la bărbați, cu un raport F:B de 1,62. Din 724 de cazuri prevalente, 460 (63,5%) au fost de sex feminin, cu vârsta medie de 42,1±11,9 ani și 264 (36,5%) au fost de sex masculin, cu vârsta medie de 40,8±12,8 ani. Prevalența maximă a SM a fost identificată la grupul de vârstă de 40–49 de ani: la femei – 57,0 la 100.000 locuitori, la bărbați – 29,0 la 100.000 locuitori.

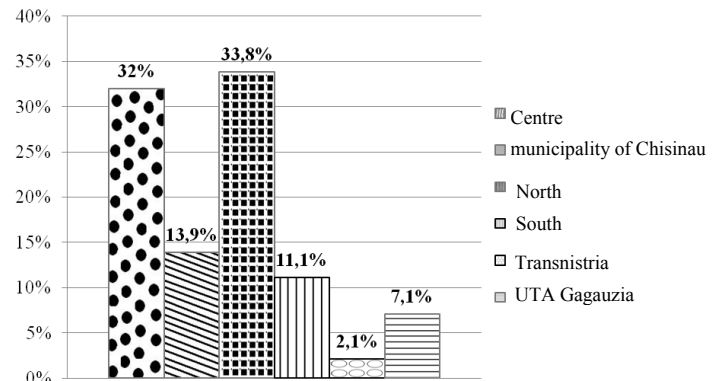
Distribuția celor 721 de cazuri prevalente pe zone administrative în Republica Moldova, a fost următoarea: 32% – Centru, 13,9% – municipiul Chișinău, 33,8% – Nord, 11,1% – Sud, 2,1% – Unitățile teritoriale din stânga Nistrului și 7,1% – UTA Găgăuzia (Figura 1).

Evoluția clinică a SM, evaluată retrospectiv, a fost recurent-remisivă la 419 (89,7%) de pacienți și progresivă – în restul cazurilor.

Distribuția după manifestările clinice, pe subsisteme funcționale, la debut și în ziua de prevalență, este prezentată în Figura 2. Cele mai frecvente simptome la debut au fost cele piramidale (55,6%), senzoriale (31%), din partea trunchiului cerebral (26,1%) și vizuale (24,6%). Manifestările SM la debutul bolii nu diferă semnificativ între bărbați și femei. În ziua de



**Fig. 2** Distribuția specifică ambelor sexe a simptomelor sclerozei multiple la debut și în ziua de prevalență (n=464)



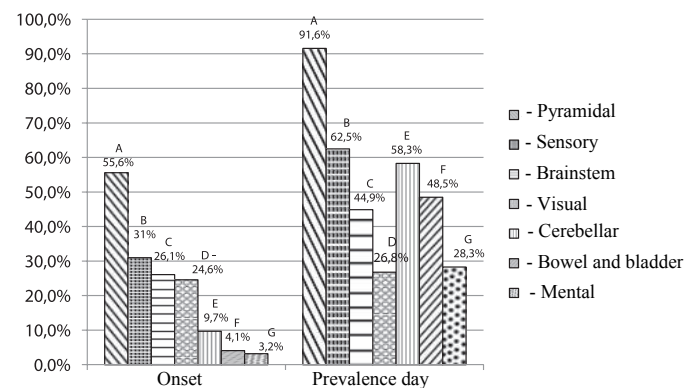
**Fig. 1** The distribution of 721 prevalent cases by administrative areas in the Republic of Moldova

were living in the study area. On that day, the country population was 3.559.541 inhabitants [2]. An estimated crude prevalence was 21.0 per 100.000 inhabitants (95% CI: 14.8 – 27.1). Sex and age at the time of the study were known in 724 cases, with a crude prevalence of 24.9 (95% CI: 19.8 – 30.0) in women and 16.4 (95% CI: 11.9 – 18.9) in men, with a ratio W:M of 1.62. From 724 prevalent cases, 460 (63.5%) were females with a mean age of 42.1±11.9 years and 264 (36.5%) were males, mean age of 40.8±12.8 years. The highest estimates were observed in the age group 40-49, for women, 57.0 per 100000 inhabitants and, for men, 29.0 per 100.000 inhabitants. Mean (SD) age on prevalence day was 42.1 (11.9) years in women and 40.8 (12.8) years in men with no significant difference.

Distribution of 721 prevalent cases by administrative areas in the Republic of Moldova was the following: Center – 32%, Chisinau – 13.9%, North – 33.8%, South – 11.1%, Transnistria – 2.1% and UTA Gagauzia – 7.1% (Fig. 1).

The clinical evolution at onset, retrospectively evaluated, was RR in 419 patients (89.7%) and progressive in the rest of the cases.

The distribution by clinical manifestations of functional subsystems at onset and on prevalence day is shown in Figure 2. The most common symptoms at onset were the pyramidal



**Fig. 2** Gender-specific distribution in both sexes (464 patients) of MS symptoms at onset and on prevalence day

**Tabelul 2**

Proporția specifică sexului a cazurilor prevalente de SM, potrivit Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS) la debut și în ziua de prevalență (31 decembrie 2012)

EDSS	debut			în ziua de prevalență		
	Ambele sexe n (%)	Bărbați n (%)	Femei n (%)	Ambele sexe n (%)	Bărbați n (%)	Femei n (%)
0-3,5	462 (99,1)	164 (100)	298 (98,7)	267 (56,9)	90 (54,2)	177 (58,4)
4,0-6,5	4 (0,9)	0	4 (1,3)	173 (36,9)	66 (39,8)	107 (35,3)
7,0+	0	0	0	29 (6,2)	10 (6,0)	19 (6,3)

prevalență, frecvența tuturor manifestărilor a fost mai mare decât la debut, în special a disfuncțiilor sfincteriene, mentale și cerebeloase, atât la bărbați, cât și la femei.

Conform EDSS, evaluate la debut, 462 (99,1%) din cazurile prevalente de SM au arătat un grad de dizabilitate ușoară (EDSS 0-3,5) (Tabelul 2). În ziua de prevalență, scorurile de invaliditate pentru cei 469 de pacienți cu SM evaluați, au fost repartizate astfel: 267 (56,9%) de pacienți – cu dizabilitate ușoară, 173 (36,9%) – cu dizabilitate moderată și 29 (6,2%) – cu dizabilitate severă.

### Discuții

Cercetarea actuală este primul studiu neuroepidemiologic național, bazat pe mai multe surse de date, inclusiv înregistrări medicale și statistici oficiale de sănătate ale populației. În 1996, Baltag R. a efectuat prima încercare de studiere a prevalenței SM în Republica Moldova. El a obținut un indice de prevalență de 7,5 la 100.000 locuitori. În opinia noastră, aceste date nu reflectă realitatea, deoarece studiul a fost realizat până la implementarea metodei de examinare prin IRM în Republica Moldova. Atât în studiul nostru, cât și în cel precedent, prevalența sclerozei multiple în Republica Moldova s-a dovedit a fi mai mică decât în țările din Europa. O explicație ar putea fi poziționarea geografică a țării noastre. Altă explicație ar fi neglijarea de către pacient a primelor semne și simptome apărute, iar drept consecință – adresarea tardivă la medicul neurolog. Pe de altă parte, atunci când pacientul se adresează la timp, diagnosticul corect, de scleroză multiplă, fie este stabilit cu întârziere, fie nu este stabilit deloc. Un rol important în diagnosticare îl joacă abordarea corectă a pacientului suspectat cu SM. Evaluarea minuțioasă a tuturor semnelor clinice obiective, colectarea anamnezei, efectuarea detaliată a examenului neurologic și la timp – al celui imagistic, cunoașterea criteriilor McDonald 2010, vor duce la depistarea cazurilor, probabil omise, de SM. Or, nu în ultimul rând, numărul mai mic al cazurilor prevalente de SM în Republica Moldova, este cauzat de rata ridicată a migrației în străinătate, mai ales a populației tinere, cu vârsta între 20-50 de ani, la care, preponderent, apare această maladie.

Distribuirea populației generale din Republica Moldova după vârstă și pe sexe a demonstrat faptul, că nu există diferențe semnificative față de statele europene în structura populației. Caracteristicile clinice ale SM în Republica Moldova indică un număr considerabil de cazuri „benigne” de la debut

**Table 2**

Gender-specific proportion of prevalent MS cases according to Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS) at onset and prevalence day (December 31, 2012)

EDSS	onset			prevalence day		
	Both sexes n (%)	Men n (%)	Women n (%)	Both sexes n (%)	Men n (%)	Women n (%)
0-3.5	462 (99.1)	164 (100)	298 (98.7)	267 (56.9)	90 (54.2)	177 (58.4)
4.0-6.5	4 (0.9)	0	4 (1.3)	173 (36.9)	66 (39.8)	107 (35.3)
7.0+	0	0	0	29 (6.2)	10 (6.0)	19 (6.3)

(55.6%), sensory (31%), of the brainstem (26.1%) and visual (24.6%). The distribution of clinical events at onset did not differ significantly between men and women. On prevalence day, frequency of all events was higher than at onset, especially bowel and bladder, mental and cerebellar functions for both men and women.

According to EDSS assessed at baseline, 462 (99.1%) of prevalent cases of MS showed mild disability (EDSS 0-3.5) (Table 2). On prevalence day, disability scores for 469 MS patients were distributed as follows: patients 267 (56.9%) with mild disability, 173 (36.9%) with moderate disability, and 29 (6.2%) with severe disability.

### Discussion

This research is the first national neuroepidemiologic study based on multiple data sources, including medical records and statistics of population health. In 1996 R. Baltag made the first attempt to study the prevalence of MS in the Republic of Moldova. He obtained an estimated prevalence of 7.5 per 100.000 inhabitants. In our opinion, these data do not reflect reality because the study was conducted before the implementation of MRI examination method in the Republic of Moldova. Both, our study and the previous one, the prevalence of multiple sclerosis in the Republic of Moldova proved to be lower than in European countries. The geographical position of our country could be an explanation of the obtained prevalence data. Another explanation could be the patient's neglect of the first appeared signs and symptoms lead to a late addressing to the neurologist doctor. On the other hand, when the patient addresses on time to a doctor, the reason why MS is not detected would be underestimating the diagnosis, which in some cases is established with delay and in the other cases it is not set at all. An important role in diagnosing is played by the correct approach to patients with suspected MS. Thorough evaluation of all objective clinical signs, history collection, conducting detailed neurological examination and, in time, examination of imaging, knowledge of McDonald criteria 2010, will increase the professionalism and detection of probably omitted cases of MS in our country. And last but not least, the smaller number of prevalent cases of MS in the Republic of Moldova is the reason for high rates of migration abroad, especially of young people, aged between 20-50 years, in who mainly appears this disease.

și o frecvență mult mai mare a tuturor manifestărilor clinice în ziua de prevalență. Gradul dizabilității la data prevalenței este crescut statistic semnificativ de la ușor la moderat și sever.

În 2006, Pugliatti M. și coaut. au efectuat o analiză detaliată a epidemiologiei sclerozei multiple în Europa [9]. Astfel, prevalența estimată a SM pentru ultimele decenii a fost de 83 la 100.000 de locuitori, cu valori mai mari în țările nordice ale Europei, preponderent în Norvegia, Marea Britanie și Elveția. Date din 1996 au raportat, în Norvegia, cea mai mare prevalență – de 164 la 100.000 de locuitori. Pentru nordul Angliei, a fost estimată o prevalență de 97 la 100.000 de locuitori. În 1995, o prevalență de 187 la 100.000 de locuitori a fost raportată în sud-estul Scoției. Rate și mai mari, de aproape 200 de cazuri la 100.000 de locuitori, au fost estimate pentru insulele Scoției (Shetland și cele ale arhipelagului Orkney), dar acestea au fost bazate pe populații mici și criterii vechi de diagnostic. În Marea Britanie, raportul F:B variază între 2,2 și 2,8 în Scoția și, respectiv, nordul Angliei. Cele mai ridicate valori ale incidenței anuale a SM au fost de 12,0 la 100.000 de locuitori/an pentru Scoția și de 5,1 la 100.000 de locuitori/an, în Anglia. În Suedia, studiile epidemiologice au arătat o creștere de prevalență de la 125 la 100.000 de locuitori, în 1990, la 154 la 100.000 de locuitori, în 1997 [9, 18].

Pentru celelalte țări ale Europei, conform datelor studiilor epidemiologice din anii 1990-1999, prevalența estimată este următoarea: Finlanda – 188 la 100.000 de locuitori, în 1993 (doar cazurile certe, conform criteriilor Poser, au fost luate în considerație); Danemarca – de la 112 la 100.000 de locuitori, în 1990, la 122 la 100.000 de locuitori, în 1996; Islanda – 119 la 100.000 de locuitori, în 1999; Irlanda – 121-185 la 100.000 de locuitori; Germania – 83-127 la 100.000 de locuitori (variație în funcție de regiunile țării); Elveția – 110 la 100.000 de locuitori; Austria – 98 la 100.000 de locuitori; Olanda – 76 la 100.000 de locuitori; Belgia – 88 la 100.000 de locuitori; Croația – 50 la 100.000 de locuitori; Cipru – 39 la 100.000 de locuitori; Estonia – 51 la 100.000 de locuitori; Franța – 50 la 100.000 de locuitori; Italia – 53-81 la 100.000 de locuitori, inclusiv, Sardinia – 144 la 100.000 de locuitori; Letonia – 55 la 100.000 de locuitori; Malta – 17 la 100.000 de locuitori; Portugalia – 47 la 100.000 de locuitori; Spania – 32-58 la 100.000 de locuitori; Republica Macedonia – 16 la 100.000 de locuitori; Slovenia – 83 la 100.000 de locuitori; fosta Iugoslavie – 51 la 100.000 de locuitori [9, 18].

În *România*, referitor la epidemiologia SM, sunt disponibile doar datele publicate în anii 1980. În 1984, un studiu epidemiologic a fost realizat în baza datelor provenite din 34 de județe din România, care a inclus 76% din populația țării. Acest studiu a estimat o prevalență medie de 26 la 100.000 de locuitori, cu raportul femei:bărbați de 1,2:1 și cu cele mai ridicate rate de prevalență în grupul de vârstă de 30-50 de ani, pentru ambele sexe [20, 21]. În 1986, o rată de 21 la 100.000 de locuitori a fost raportată pentru regiunea Transilvania, cu raportul femei:bărbați de 1,3:1 [22]. Pentru intervalul de timp 1977-1986, a fost constatată o incidență medie de 0,9 la 100.000 de locuitori pe an. Datele dintr-un raport local, cu privire la distribuția pacienților cu SM după evoluția bolii, afirmă că 61% dintre ei au avut SM-RR, 24% au avut SM-SP și 15% au avut

Standardization of the population of Europe by the general population distribution by age and sex, showed that there are no significant differences between the population structure of the Republic of Moldova and the EU. The clinical characteristics of MS in the Republic of Moldova indicates a considerable number of cases of benign onset and greater frequency of all clinical manifestations on prevalence day. The degree of disability at the time of prevalence is statistically significantly increased from mild to moderate and severe.

In 2006 Pugliatti and coauthors conducted a detailed analysis of the epidemiology of multiple sclerosis in Europe [9]. Thus the estimated prevalence of MS for decades was 83 per 100.000 inhabitants with higher values in the Nordic countries of Europe, primarily in Norway, the UK and Switzerland. Data from 1996 reported in Norway, the most prevalent of 164 per 100.000 inhabitants. To the north of England, was estimated a prevalence of 97 per 100.000 inhabitants. In 1995 the prevalence of 187 per 100.000 inhabitants was reported in south-east Scotland. Even higher rates of nearly 200 cases per 100000 were found for Islands of Scotland (Shetland and the Orkneys), but these were based on small populations and old diagnostic criteria, prevalence data higher than in England and Wales. In the United Kingdom, the W:M ratio varies between 2.2 and 2.8 in Scotland and northern England. The highest values of annual incidence of MS was 12.0 per 100.000 inhabitants/year for Scotland and 5.1 to 100.000 inhabitants/year for England. In Sweden epidemiological studies have shown an increased prevalence of 125 per 100.000 inhabitants in 1990 to 154 per 100.000 inhabitants in 1997 [9, 18].

For other European countries, according to epidemiological studies from the 1990-1999 years, the estimated prevalence is the following: Finland – 188 per 100.000 inhabitants in 1993 (only clear cases according to Poser criteria were taken into account); Denmark – from 112 per 100.000 inhabitants in 1990 to 122 per 100.000 inhabitants in 1996; Iceland – 119 per 100.000 inhabitants in 1999; Ireland – 121-185 per 100.000 inhabitants; Germany – 83-127 per 100.000 inhabitants in different regions of the country; Switzerland – 110 per 100.000 inhabitants; Austria – 98 per 100.000 inhabitants; Netherlands – 76 per 100.000 inhabitants; Belgium – 88 per 100.000 inhabitants; Croatia – 50 per 100.000 inhabitants; Cyprus – 39 per 100.000 inhabitants; Estonia – 51 per 100.000 inhabitants; France – 50 per 100.000 inhabitants; Italy – 53-81 per 100.000 inhabitants; Sardinia – 144 per 100.000 inhabitants; Latvia – 55 per 100.000 inhabitants; Malta – 17 per 100000 inhabitants; Portugal – 47 per 100.000 inhabitants; Spain – 32-58 per 100.000 inhabitants; Republic of Macedonia – 16 per 100.000 inhabitants; Slovenia – 83 per 100.000 inhabitants; Yugoslavia – 51 per 100.000 inhabitants [9, 18].

Only the data published in the local specialized literature on the epidemiology of MS in *Romania* is available. In 1984, an epidemiological study was conducted in a county through the review of the hospital's medical records from 34 counties in Romania (76% of the entire Romanian population). This study estimated an average prevalence rate of 26 per 100.000 inhabitants, with the W: M ratio of 1.2:1 and the highest prevalence rates in the age group of 31–50 years for both sexes [20, 21].



SM-PP. Nu sunt disponibile date privind distribuția cazurilor în funcție de severitatea bolii.

Studiile de prevalență de SM, efectuate în *Federația Rusă* și alte țări din fosta Uniune Sovietică după 1970, au fost revizuite de Boiko A. și coaut [23, 24]. Interpretarea datelor, care provin dintr-un teritoriu atât de vast, a fost deosebit de dificilă din cauza diferențelor semnificative în structura etnică a populației, a diversității caracteristicilor geografice și sociale din zonele studiate, a ratei ridicate de migrație și a calității slabe a studiilor epidemiologice. În *Federația Rusă*, a fost estimată o prevalență de aproximativ 30 la 100.000 de locuitori (date valabile pentru anii 1970 și 1990). Între anii 1996-2001, un nou studiu epidemiologic a fost desfășurat în întreaga țară; astfel prevalența a variat de la 31 la 100.000 de locuitori, în Ufa, la 60 la 100.000 de locuitori, în Novosibirsk. Același studiu a estimat o incidență de 3 la 100.000 de locuitori/an în orașul Iaroslavl [23].

În anul 2001, pentru *Ucraina* centrală și de sud-vest, a fost posibil de estimat o prevalență a SM de 41 la 100.000 de locuitori, cu un raport femei:bărbați de 2,1:1 [25]. Într-un sondaj anterior, în aceeași zonă, cele mai ridicate rate de prevalență au fost raportate în grupul de vârstă cuprins între 30-49 de ani [26]. Incidența medie anuală, pentru perioada 1990-1994, a fost de 0,7 la 100.000 de locuitori/an. În ceea ce privește repartizarea conform evoluției bolii, au fost prezentate, în 52% de cazuri, SM-RR, în 37% – SM-SP și în 11% de cazuri – SM-PP [25].

În *Belarus*, datele epidemiologice de prevalență a SM au fost obținute la începutul anului 1980, cu valori estimate între 20 și 55 la 100.000 de locuitori [24].

Sondaj de prevalență și incidență a SM în *Polonia* a fost realizat în regiunea din Szczecin, în 1995, și publicat în literatura științifică locală (în limba poloneză) [27]. Autorul a constatat o prevalență de 55 la 100.000 de locuitori, cu un vârf de 110 la 100.000 de locuitori într-un focar de sud al regiunii. O prevalență de 51 la 100.000 de locuitori a fost estimată în regiunea Poznan în 1982, cu cele mai mari valori în grupul de vârstă de 45-59 de ani [28]. Cu toate acestea, în studiul dat, criteriile de diagnostic au fost selectate arbitrar, în consecință, estimările efectuate, precum și posibilitatea de comparare a datelor fiind îndoielnică. Valoarea medie a ratei anuale de incidență pentru perioada anilor 1993-1995 a fost de 2,2 la 100.000 de locuitori pe an, în regiunea Szczecin; o rată de 3,4 la 100.000 de locuitori pe an a fost estimată pentru perioada anilor 1960-1992, cu o tendință de scădere în timp, până la o rată medie de 1,4 la 100.000 de locuitori pe an, între anii 1987-1992. Pe baza cazurilor incidente din anii 1960-1992, pentru regiunea Szczecin, raportul femei:bărbați a fost de 1,2:1. Un raport recent, din Lodz, relatează că din 2500 de pacienți, urmăriți în Centrul de SM, 60% au SM-RR, 32% au SM-SP și 8% au SM-PP. Nu există date recente pentru prevalența maladiei în funcție de vârstă și sexe, precum și pentru distribuirea după EDSS [28].

Ratele de prevalență pentru SM în *Republica Cehă* sunt inegal distribuite. Cele mai recente sondaje arată o prevalență de 71 la 100.000 de locuitori în vestul fostei Republici Cehoslovacia, în 1984 [29] și între 78 și 160 la 100.000 de locuitori – în populațiile mici din trei raioane din Boemia, în partea

1986, a rate de 21 per 100.000 inhabitants was reported for the region of Transylvania, with the W:M ratio of 1.3:1 [22]. For the period 1977-1986, medium incidence rate was attested, equal to 0.9 per 100.000 inhabitants per year. The data from a local report about the distribution of MS patients after evolution of the disease states that 61% of them had RR-MS, 24% had SP-MS and 15% had PP-MS. There is no data on the distribution of cases depending on the severity of the disease.

MS prevalence studies conducted in the *Russian Federation* and other countries of the ex-Soviet Union, after 1970, were reviewed by Boiko and coauthors [23, 24]. Interpretation of such data on this vast territory was particularly difficult because of the relevant differences of the population's ethnicity, of the diversity of geographical and social characteristics of the areas studied, because of the high rate of migration and weak organization of epidemiological studies. In the Russian Federation, the estimated prevalence was 30 per 100.000 inhabitants, between 1970 and 1990. In 1996-2001, a new epidemiological study was conducted throughout the country, so the prevalence ranged from 31 per 100.000 inhabitants in Ufa, to 60 per 100.000 inhabitants in Novosibirsk. The same study showed an incidence of 3 per 100.000 inhabitants/year in Yaroslavl [23].

In 2001, for central and southwest *Ukraine* was possible to estimate the prevalence of MS of 41 per 100.000 inhabitants, with a W:M ratio of 2.1:1 [25]. In an earlier survey in the same area, the highest prevalence rates were reported in the age group between 30-49 years [26]. The average annual incidence for the period 1990-1994 was of 0.7 per 100.000 inhabitants/year. Regarding the distribution by disease progression, were presented 52% RR-MS, 37% SP-MS and 11% PP-MS [25].

And in *Belarus*, epidemiological data on the prevalence of MS were obtained in early 1980 with estimated values between 20 and 55 per 100.000 inhabitants [24].

The survey of the prevalence and incidence of MS in *Poland* was carried out within the area of Szczecin in 1995 and published in the scientific literature in Polish [27]. The author has found a prevalence of 55 per 100.000, with a top of 110 into a hotbed in the south of the region. A prevalence of 51 per 100.000 was in the Poznan area in 1982, with the highest rates in the age group 45-59 years [28]. However, in this study, the diagnostic criteria have been selected arbitrarily, thereby making comparisons and standardization with the other unreliable populations. The average value of the annual incidence rate for the period 1993-1995 was 2.2 per 100.000 in the Szczecin region, and a rate of 3.4 per 100.000 inhabitants/year has been estimated for the period 1960-1992, with a tendency to decrease over time to an average rate of 1.4 in 1987-1992. On the basis of the incident cases, the W:M ratio was 1.2 for the Szczecin region in 1960-1992. A recent report shows that in Lodz from 2500 patients followed by the MS Center, 60% have RR-MS, 32% have SP-MS and 8% have PP-MS. There is no recent evidence for prevalence by age and sex, as well as by distribution after EDSS [28].

MS prevalence rates in the *Czech Republic* are unequally distributed. The latest polls show a prevalence of 71 per 100.000 inhabitants in western ex-Republic of Czechoslovakia



de nord a Republicii Cehe (anul 1992). Raportul femei: bărbați a fost de 1,5:1. Rate anuale medii de incidență între 4 și 8 la 100.000 de locuitori pe an au fost raportate pentru perioada anilor 1985-1990. Nu există date de prevalență în funcție de vârstă și nici date privind distribuția după severitatea bolii. În funcție de evoluția bolii, datele locale indică 55-70% – SM-RR, 28-35% – sunt SM-RP și SM-SP și 2-10% – sunt SM-PP [30].

Ratele de prevalență a SM în Ungaria, între anii 1992 și 1996, au variat între 32-79 la 100.000 de locuitori, cu cele mai mici rate în județul Baranya și cele mai înalte rate – în județul Fejer [31]. La populația rromă din Ungaria, prevalența SM a variat între 5 la 100.000 de locuitori în județul Baranya și 98 la 100.000 de locuitori – în județul Fejer. În 1999, pentru județul Csongrad, a fost estimată o prevalență totală de 62 la 100.000 de locuitori, cu raportul femei:bărbați de 2,7:1 [32, 33]. Nu sunt disponibile date recente cu privire

la distribuția după prevalență de vârstă. Rata medie de incidență a fost estimată la 5,5 la 100.000 de locuitori pe an pentru anii 1997-1998. Distribuția în funcție de cursul bolii a fost de: 69% – pentru SM-RR și formele benigne, de 20% – pentru SM-RP și SM-SP, și de 11% – pentru SM-PP. Din același studiu, 58% dintre pacienți au avut o dizabilitate ușoară, 22% – moderată și 20% au fost pacienți cu handicap sever.

Mai multe evaluări epidemiologice privind SM din Bulgaria au fost raportate în literatura de specialitate. Cele mai recente studii sunt bazate pe populația din două comunități mici, de circa 55.000 de locuitori; acestea au arătat o prevalență de 39 la 100.000 de locuitori (în 1995), cu un raport femei:bărbați de 2,0:1 [34]. În regiunea urbană a Sofiei și orașul rural Somokov, prevalența SM a fost mai mică la rromi [35], datele fiind similare cu cele raportate pentru județul ungar Baranya [31]. Prevalența SM în funcție de vârstă a fost raportată într-un studiu mai vechi, bazat pe datele anului 1992, provenite din zona Plovdiv, cu un maxim de 18 la 100.000 de locuitori în gru-

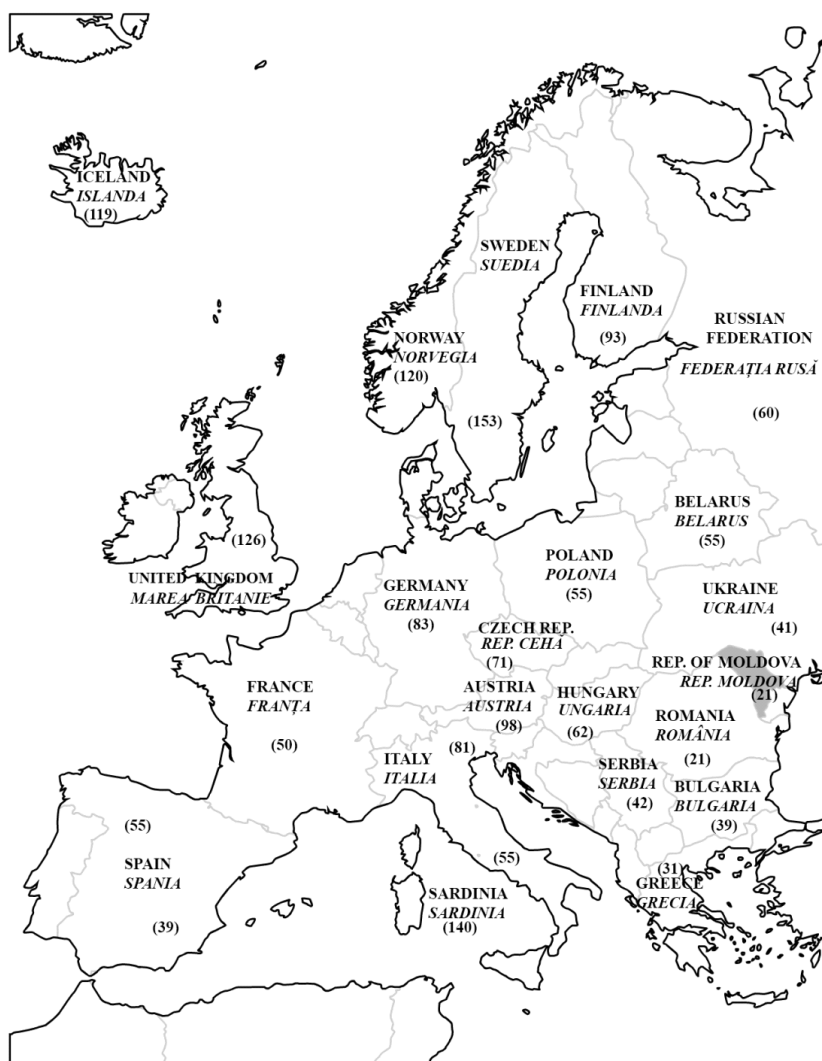


Fig. 3 Prevalența sclerozei multiple în Republica Moldova, comparativ cu unele țări europene

Fig. 3 The prevalence of multiple sclerosis in Republic of Moldova (compared to some European countries)

prevalence of age. The average incidence rate was estimated at 5.5 per 100.000 inhabitants for the years 1997-1998. The distribution according to the course of the disease was 69% – for RR-MS and benign forms, 20% – for RP-MS and SP-MS, and 11% – for PP-MS. In the same study, 58% of the patients had a mild disability, 22% had moderate disability and 20% were severely disabled patients.

Several epidemiological assessments on MS in Bulgaria have been reported in the specialized literature. The most recent population-based studies conducted in two small communities with nearly 55.000 inhabitants showed an overall average prevalence rate of 39 per 100.000 inhabitants in 1995, and the W:M ratio of 2.0:1 [34]. In the Sofia's urban region and the rural town of Somokov, the MS prevalence was lower at the rroma [35], similar data with those reported for the Hungarian Baranya County [31]. The distribution of the prevalence cases of age was reported in an earlier study conducted in the Plovdiv area based on the data from 1992, when the total

in 1984 [29] and between 78 and 160 in small populations in three districts of Bohemia, in the north of Czech Republic in 1992. The W:M ratio was 1.5:1. Average annual incidence rates between 4 and 8 per 100.000 inhabitants were reported for 1985-1990. There is no prevalence data by age and neither by distribution of the disease severity, and for the course of the disease local data shows that 55%-70% are RR-MS, 28%-35% are RP-MS and SP-MS, and 2%-10% are PP-MS [30].

Prevalence rates of MS in Hungary between 1992 and 1996 ranged from 32-79 per 100.000 inhabitants, with the lowest rates in Baranya County and the highest rates in Fejer County [31]. At rroma population, the prevalence ranged from 5 to 100.000 in Baranya County and 98 in Fejer County. In 1999, for the Csongrad County was obtained a total prevalence rate of 62 per 100.000 inhabitants, with the W:M ratio of 2.7:1 [32, 33]. There is no recent data on the distribution by prevalence

pul de vârstă de 40-49 de ani. Nu sunt disponibile informații actualizate despre incidența și distribuția SM în funcție de severitate. În schimb, datele despre evoluția bolii arată că în 32%, 50% și 18% din cazuri au fost SM-RR, SM-SP și, respectiv, SM-PP [35]. Prevalența sclerozei multiple în Europa, inclusiv în Republica Moldova, este prezentată în Figura 3.

Studiul nostru oferă o analiză mai largă și mai detaliată a prevalenței specifice vârstei și genului la pacienții cu SM în Republica Moldova. Informațiile obținute din această cercetare ar putea fi utile pentru instituirea unui registru al bolii, la planificarea unor servicii de sănătate de calitate, care ar oferi pacienților cu SM din Republica Moldova acces mai ușor la medicamentele imunomodulatoare necesare.

Ar trebui efectuate cercetări suplimentare, care să estimeze incidența SM pentru cel puțin ultimii zece ani, ceea ce ar permite completarea Registrului European pentru SM în Barometru. De asemenea, un studiu al factorilor de risc sau celor asociați cu SM ar fi foarte binevenit pentru populația din Republica Moldova.

### Concluzii

Prevalența brută estimată a sclerozei multiple în Republica Moldova a fost de 21,0 cazuri la 100.000 de locuitori, care s-a dovedit a fi mai mică decât în țările din Europa. Cel mai probabil, prevalența SM în Republica Moldova este subestimată din cauza ignorării simptomatologiei precoce a maladiei de către pacient, adresării tardive la neurolog sau, deoarece diagnosticul dat nu este stabilit la adresarea pacientului simptomatic.

În ziua de prevalență, frecvența tuturor manifestărilor a fost mai mare decât la debutul bolii, în special, a disfuncțiilor sfincteriene, mentale și cerebeloase, atât la bărbați, cât și la femei.

### Conflict de interese

Nimic de declarat.

### Contribuția autorilor

VL, MP, ML și CM au conceput studiul și au participat la elaborarea design-ului cercetării. VL, MG, MS, OO, CM și AB au participat la examinarea clinică a pacienților și la colectarea datelor. CM, VL, MS și AB au contribuit la redactarea manuscrisului. MP, CM și ML au efectuat analiza statistică a datelor. Manuscrisul final a fost aprobat de către toți autorii.

### Referințe / references

1. Compston A., Wekerle H., McDonald I. The origin of multiple sclerosis: a synthesis. In: Compston A. *et al. McAlpine's Multiple Sclerosis*, New York, Churchill Livingstone, Fourth Edition, 2006; 273-284.
2. StatBank. Number of population (online). Available at: [www.statistica.md](http://www.statistica.md) (accessed on 29.11.2014).
3. Polman C., Reingold S., Banwell B. *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 2011; 69: 292-302.

prevalence was 18 per 100.000 and the highest rates were in the age group 40-49. There is no updated information about the incidence and distribution by severity degree of disease. Information about the progress of the disease shows that 32% are RR-MS, 50% are SP-MS and 18% are PP-MS [35]. The prevalence of multiple sclerosis in Europe, including the Republic of Moldova, is shown in Figure 3.

This study provides a broad and detailed analysis of age-specific and gender prevalence in patients with MS in the Republic of Moldova, a study that is at the same time standardized to European population. Multiple sclerosis averaged at a lower rate in the Republic of Moldova than in the rest of Europe. Information from this survey will be used to plan qualitative health services, disease registry and to provide patients with MS in the Republic of Moldova the access of immunomodulatory drugs.

More research must be conducted to estimate the incidence of MS for at least the past decade to include complete data in the European Register for MS, the barometer, and to provide a study on environmental risk factors for MS in the Republic of Moldova.

### Conclusions

The estimated prevalence of multiple sclerosis in the Republic of Moldova was 21.0 per 100.000 inhabitants. This proved to be lower than in European countries. Also the patient's neglect of the first appeared signs and symptoms lead to a late addressing to the neurologist doctor. On the other hand, when the patient addresses in time to a doctor, the reason why MS is not detected would be underestimating the diagnosis, which in some cases is established with delay and in the other cases it is not set at all.

On prevalence day, frequency of all events was higher than at onset, especially bowel and bladder, mental and cerebellar functions for both men and women.

### Conflict of interest

Nothing to declare.

### Authors contribution

VL, MP, ML and CM conceived the study and participated in the development of design research. VL, MG, MS, OO, CM and AB participated in the clinical examination of patients and data collection. CM, VL, MS and AB contributed to drafting the manuscript. MP, CM and ML were performed statistical analysis. The final manuscript was approved by all authors.

4. Lublin F., Reingold S. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 1996; 46(4): 907-11.
5. McDonald W., Compston A., Edan G. *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 2001; 50:121-127.
6. Rosati G. Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Euro-

- pe in the 1980s: a critical overview. *Annals of Neurology*, 1994; 36 (Suppl. 2): S164-S174.
7. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological Sciences*, 2001; 22: 117-139.
  8. Pugliatti M., Sotgiu S., Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2002; 104: 182-191.
  9. Pugliatti M., Rosati G., Carton H. *et al.* The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European Journal of Neurology*, 2006; 13: 700-722.
  10. Lo A., Hadjimichael O., Vollmer T. Treatment patterns of multiple sclerosis patients: a comparison of veterans and non-veterans using the narcoms registry. *Multiple Sclerosis*, 2005; 11(1): 33-40.
  11. Taylor B., Pearson J., Clarke G. *et al.* Multiple sclerosis prevalence in New Zealand: an ethnically and latitudinally diverse country. *Multiple Sclerosis*, 2010; 16(12): 1422-1431.
  12. Osoegawa M., Kira J., Fukazawa T. *et al.* Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Multiple Sclerosis*, 2009; 15(2): 159-173.
  13. Trojano M., Paolicelli D., Lepore V. *et al.* Italian multiple sclerosis database network. *Neurological Sciences*, 2006; 27 (Suppl. 5): 358-361.
  14. Fromont A., Binquet C., Sauleau E. *et al.* Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain*, 2010; 133(7): 1889-1899.
  15. Bronnum-Hansen H., Koch-Henriksen N., Stenager E. The Danish multiple sclerosis registry. *Scand J Public Health*, 2011; 39(Suppl. 7): 62-64.
  16. Midgard R. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2012; (195): 36-42.
  17. Ahlgren C., Oden A., Lycke J. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Multiple Sclerosis*, 2011; 17(8): 901-908.
  18. MSIF Atlas of MS, 2013 (online: <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/atlas-of-ms/>).
  19. Kurtzke J. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983; 33: 1444-52.
  20. Petrescu A., Verdes F. Epidemiology of multiple sclerosis in Romania. *Neurologie et Psychiatrie (Bucuresti)*, 1989; 27: 261-271.
  21. Petrescu A. Epidemiology of multiple sclerosis in Romania. In: Firnhaber W., Lauer K. (eds.) *Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update*. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/LTV Press, 1994; pp. 287-293.
  22. Becus T., Popoviciu L. Epidemiologic survey of multiple sclerosis in Mures County, Romania. *Romanian Journal of Neurology and Psychiatry*, 1994; 32: 115-122.
  23. Boiko A., Zavalishin I., Spirin N. *et al.* Epidemiology of MS in Russia: first data of united study of multiple sclerosis epidemiology in Russia. *Multiple Sclerosis*, 2004; 10 (Suppl. 2): 157.
  24. Boiko A. Multiple sclerosis prevalence in Russia and other countries of the former USSR. In: Firnhaber W., Lauer K. (eds.) *Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update*. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/LTV Press, 1994; pp. 219-230.
  25. Korbut A., Korniychuk A. Multiple sclerosis in the population of Vinnytsya City, Central Ukraine. *Neurologia and Neurochirurgia Polska*, 2001 (Suppl. 2): 1-60.
  26. Korniychuk A., Zheliba O. Epidemiology of multiple sclerosis in Vinnytsya Oblast, South-West Ukraine. *Journal of Neuroimmunology*, 2005; 41 (Suppl. 1): 56-63.
  27. Potemkowski A., Walczak A., Nocon D., Fabian A., Nowacki P. Epidemiological analysis of multiple sclerosis in the Szczecin Region, North-Western part of Poland. In: Firnhaber W., Lauer K. (eds.) *Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update*. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/LTV Press, 1994; pp. 249-254.
  28. Wender M., Pruchnik-Grabowska D., Hertmanowska H. *et al.* Epidemiology of multiple sclerosis in Western Poland – a comparison between prevalence rates in 1965 and 1981. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1985; 72: 210-217.
  29. Jedlicka P., Benes B., Hron B. *et al.* Epidemiology of multiple sclerosis in the Czech Republic. In: Firnhaber W., Lauer K. (eds.) *Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update*. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/LTV Press, 1994; pp. 261-265.
  30. Jedlicka P. Epidemiology of multiple sclerosis in Czechoslovakia. In: Battaglia M., Crimi G. (eds.) *An Update on Multiple Sclerosis*. Monduzzi Editore, Bologna, 1989; pp. 253-255.
  31. Guseo A., Jofeu E., Kocsis A. Epidemiology of multiple sclerosis in Western Hungary 1957-1992. In: Firnhaber W., Lauer K. (eds.) *Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update*. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/LTV Press, 1994; pp. 279-286.
  32. Bencsik K., Rajda C., Fuvesi J. *et al.* The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrad County, Hungary. *European Neurology*, 2001; 46: 206-209.
  33. Bencsik K., Rajda C., Klivenyi P. *et al.* The prevalence of multiple sclerosis in the Hungarian city of Szeged. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1998; 97: 315-319.
  34. Milanov I., Georgiev D., Kmetska K., Jordanova L., Topalov N. Prevalence of multiple sclerosis in Bulgaria. *Neuroepidemiology*, 1997; 16: 304-307.
  35. Milanov I., Topalov N., Kmetska T. Prevalence of multiple sclerosis in Gipsies and Bulgarians. *Neuroepidemiology*, 1999; 18: 218-222.