

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO



**DIPARTIMENTO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED
ODONTOIATRIA “*Scuola Medica Salernitana*”**

**DOTTORATO DI RICERCA IN MEDICINA TRASLAZIONALE
DELLO SVILUPPO E DELL’INVECCHIAMENTO ATTIVO**

**Curriculum: Marcatori molecolari, radiologici, clinici e cognitivo-
comportamentali dello sviluppo e del declino funzionale**

Ciclo: XXXII

Coordinatore: Prof. Palmiero Monteleone

TESI DI DOTTORATO IN:

*Cognitive and behavioral features
in atypical parkinsonian syndromes*

RELATORE

Chiar.ma Prof.
Maria Teresa Pellecchia

CANDIDATA

Dott.ssa Sofia Cuoco
Matricola: 8800900015

A.A. 2018-2019

Abstract

Introduzione

La paralisi sopranucleare progressiva (PSP), l'atrofia a sistemi multipli (MSA), la degenerazione corticobasale (CBD) e la demenza con corpi di Lewy (DLB) sono inclusi nei parkinsonismi atipici (AP) e in genere comportano degenerazione multisistemica. La definizione dei profili neuropsicologici è importante per un quadro intra-AP dettagliato per identificare i fenotipi e per la caratterizzazione dei pazienti, ma ci sono pochi studi che analizzano specificamente i profili neuropsicologici e comportamentali dell'AP.

Obiettivi

Da novembre 2016 a settembre 2019, presso l'Ospedale Universitario di Salerno e in collaborazione, ove necessario, con altri centri italiani, sono stati effettuati lavori di raccolta ed elaborazione dei dati su un campione di soggetti sani (HC) e pazienti con disturbi del movimento, divisi nei pazienti con malattia di Parkinson (MP), atrofia sistemica multipla (MSA), paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e sindrome cortico-basale (CBS).

Obiettivi specifici erano: 1) studio del profilo neuropsicologico e comportamentale dei pazienti con parkinsonismo atipico, suddiviso in base ai rispettivi fenotipi clinici; 2) studio dell'evoluzione nel tempo del profilo neuropsicologico e comportamentale dei pazienti con parkinsonismo atipico; 3) identificazione e caratterizzazione dell'alterazione dello stato cognitivo globale, della compromissione cognitiva lieve - dominio singolo (MCI-sd), della compromissione cognitiva lieve - dominio multiplo (MCI-md) e della cognizione normale (NC) dei pazienti con parkinsonismo atipico ; 4) confronto di aspetti neuropsicologici e comportamentali in soggetti sani e pazienti con malattia di Parkinson; confronto intra-gruppo del profilo neuropsicologico tra fenotipo PSP-sindrome cortico-basale e fenotipi CBS e MSA-Parkinson e cerebellari; 5) validazione di una nuova batteria di screening della lingua per le malattie neurodegenerative; 6) studio del dominio linguistico nel campione di pazienti con PSP e MSA mediante l'uso clinico della nuova batteria per malattie neurodegenerative; 7) indagine e validazione di questionari per la valutazione della qualità della vita nei pazienti con PSP e nei rispettivi caregiver; 8) studio delle differenze di genere nei pazienti con MSA.

Campione

Il campione è stato diviso in due macro gruppi, ossia pazienti e soggetti sani reclutati presso l'Ospedale Universitario di Salerno e pazienti e soggetti reclutati per studi multicentrici. In particolare, presso l'Ospedale Universitario di Salerno abbiamo reclutato 55 pazienti con MSA, 59 con PSP, 50 HC, 55 con PD e 5 con CBS. In studi multicentrici sono stati reclutati 162 operatori sanitari (29 appartenenti all'ospedale universitario di Salerno), 190 pazienti con PSP (62

appartenenti all'ospedale universitario di Salerno) e 134 HC (35 appartenenti all'ospedale universitario di Salerno).

Strumenti e procedura

I pazienti sono stati sottoposti a una completa batteria neuropsicologica e neuropsichiatrica al basale (T0) e alla valutazione di follow-up di 6 o 12 mesi (T1), ove possibile. Abbiamo confrontato pazienti con parkinsonismo atipico con HC e pazienti con PD e diversi fenotipi intra-gruppo. La gravità delle malattie è stata valutata con la scala di valutazione PSP (PSP-rs), la scala di storia naturale e neuroprotezione nella sindrome di Parkinson Plus (NNIPPS), la scala di valutazione dell'atrofia del sistema multiplo unificata (UMSARS) e la scala di classificazione della malattia di Parkinson unificata parte III (UPDRS-III). Il profilo cognitivo e comportamentale è stato valutato con una batteria neuropsicologica completa, seguendo i criteri di Litvan per demenza e danno cognitivo lieve (MCI) nel PD proposti nel 2012. Utilizzando i punteggi z dei singoli test e un gruppo di controllo, i soggetti arruolati sono stati classificati come aventi cognizione normale (NC), MCI - dominio singolo (MCI_{sd}), MCI - dominio multiplo (MCI_{md}) e demenza (D). Inoltre, per il dominio linguistico abbiamo sviluppato e utilizzato uno Screening for Aphasia in NeuroDegeneration (SAND). Per qualità della vita, abbiamo tradotto in italiano e convalidato la versione italiana delle bilance dei pazienti PQoLCarer e PSP-QoL e abbiamo diretto e analizzato i dati multicentrici.

Risultati

Innanzitutto, al fine di ampliare gli strumenti per l'analisi del linguaggio nelle malattie neurodegenerative e per poter utilizzare uno strumento più completo, abbiamo implementato una batteria di screening, composta di nove test (denominazione delle immagini, comprensione di parole e frasi, ripetizione di parole e frasi, lettura, associazione semantica, scrittura e descrizione delle immagini). Successivamente, confrontando il profilo neuropsicologico e comportamentale dei pazienti con MSA, PSP e PD, abbiamo trovato deficit cognitivi pervasivi, apatia e sintomi depressivi nella PSP, mentre è stata riscontrata poca differenza cognitiva tra PD e MSA. I risultati hanno supportato indirettamente una disfunzione di circuiti prefronto- subcorticali (cioè circuiti prefrontali e limbici dorsolaterali) in PSP e PD. Le somiglianze cognitive tra MSA e PD hanno rafforzato il ruolo chiave dei gangli basali alterati e la conseguente deafferentazione frontale nella comparsa dei deficit cognitivi. Analizzando il campione PSP, abbiamo scoperto che metà della coorte presentava la sindrome di Richardson, seguita da PSP con parkinsonismo e sindrome corticobasale e che gli unici test cognitivi che differenziavano i fenotipi PSP-RS e PSP-CBS erano fluidità semantica e aprassia ideomotoria. La maggior parte della nostra coorte era affetta da demenza o presentava una normale cognizione. La sindrome di Richardson presentava il più alto tasso di demenza. L'unico marker del fenotipo della sindrome non-Richardson della PSP era una prestazione migliore nei test visuo-spaziali. Nella PSP, una lieve compromissione cognitiva rappresenta probabilmente un passaggio intermedio dalla normale cognizione alla demenza. Abbiamo analizzato il profilo linguistico di diversi fenotipi di PSP con batteria SAND e mostrato che il SAND Global Score su misura per PSP è uno strumento accettabile, coerente e affidabile per

lo screening dei disturbi del linguaggio in PSP. Abbiamo dimostrato che i disturbi del linguaggio presentano pazienti PSP indipendentemente dal fenotipo della malattia, ma sono paralleli al deterioramento della funzione cognitiva globale. Abbiamo applicato i criteri diagnostici clinici CBS e PSP ai pazienti che presentavano la sindrome corticobasale e abbiamo scoperto che la PSP-CBS mostrava caratteristiche cliniche più gravi rispetto alla CBS in base alla scala di valutazione PSP totale e ai punteggi secondari. Abbiamo dimostrato che entrambi i criteri PSP e CBS possono essere applicati a tali pazienti e che PSP-CBS mostra una forma più grave di malattia in termini di compromissione motoria e cognitiva rispetto alla CBS. Abbiamo lavorato sulla traduzione, l'analisi delle proprietà psicometriche e l'uso del Parkinsonism Carers QoL (PQoLCarer) e PSP-QoL. Abbiamo scoperto che le scale sono valide per il campione PSP e la posizione geografica e di genere ha presentato un impatto significativo sulla PSP-QoL nel nostro campione con donne e pazienti del Sud Italia con un punteggio più alto rispetto alle loro controparti.

Analizzando i dati del campione MSA abbiamo scoperto che alla valutazione basale nessun paziente con MSA era affetto da demenza, mentre il 66% dell'intero campione MSA aveva una diagnosi di MCI. In particolare, l'MCI si è verificato nel 61,9% dei pazienti appartenenti al gruppo MSA-C e nel 68,9% dei pazienti appartenenti all'MSA-P, ma il confronto tra MSA-P e MSA-C non ha rivelato alcuna differenza significativa su alcun test cognitivo e scala dell'apatia; invece, i pazienti con gruppo MSA-P avevano un'autonomia funzionale più ridotta e una depressione più grave rispetto ai pazienti con MSA-C. Al follow-up valutazione, abbiamo riscontrato un peggioramento significativo nei test cognitivi che valutano la pianificazione spaziale e la velocità psicomotoria nel gruppo MSA-C e un significativo peggioramento della memoria in prosa, pianificazione spaziale, capacità di ripetizione e autonomia funzionale nel gruppo MSA-P. Confrontando i pazienti con MSA in base al sesso, abbiamo scoperto che le differenze cognitive e comportamentali in MSA coinvolgono cognizione, pianificazione, attenzione, capacità di percezione visiva e depressione globali, con pazienti di sesso femminile più compromessi rispetto ai maschi. Le pazienti di sesso femminile si sono deteriorate più degli uomini nel tempo per quanto riguarda le funzioni motorie e l'attenzione. Infine, analizzando il profilo del linguaggio nei pazienti con MSA, abbiamo scoperto che il Punteggio globale SAND su misura dell'MSA rappresenta meglio le abilità del linguaggio nell'MSA e che i disturbi del linguaggio presentano pazienti con MSA indipendentemente dal fenotipo della malattia, ma sono paralleli al deterioramento della funzione cognitiva globale. Abbiamo parzialmente contribuito a una migliore comprensione del ruolo dei gangli della base nel linguaggio, grazie ai nostri risultati preliminari ed esplorativi.