



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E  
DELL'INNOVAZIONE

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  
Ufficio III-IV

**RELAZIONE FINALE RICERCA FINALIZZATA**

Istituto/D.I.	IRCCS Fondazione Mondino, Pavia		
Titolo ricerca	<i>"Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH), parkinsonism and dementia: improving the accuracy of diagnosis and the patient care to reverse the symptomatology"</i>		
Responsabile	Dott. Claudio Pacchetti		
Data convenzione	19/04/2016		
Cod. ricerca	88/RF-2013-02355908		
Data Inizio	<b>20/07/2016</b>	Data fine autorizzata	<b>20/07/2019</b>

<b>Relazione Finale</b>	Data Compilazione:
-------------------------	--------------------

**A. Unità Operative partecipanti:**

- 1) U.C. Parkinson e Disordini del Movimento, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia
- 2) U.O.C. Neurologia, D.A.I. Specialità Mediche-A.O.U. Pisana, Università di Pisa, Pisa
- 3) Centro Nazionale di Prevenzione e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**B. Obiettivi del progetto:**

- i) Migliorare le conoscenze pato-fisiologiche alla base dell'idrocefalo normoteso idiopatico (iNPH), indagando il possibile meccanismo patogenetico relativo alla neurodegenerazione.
- ii) Tracciare i diversi fenotipi clinici di iNPH, descrivendo le relative neuro-immagini (DATSCAN) e la differente risposta farmacologica. Ipotesi di classificazione sono:
  - 1) forma prevalentemente motoria, con minore interessamento cognitivo (es. parkinsonismo isolato della marcia); simil-Parkinson (PD); forme simili a parkinsonismi atipici;
  - 2) parkinsonismo combinato a decadimento cognitivo, quali forme di demenza simil-demenza a corpi di Lewy (LBD), simil-demenza frontotemporale (FTD) o simil-Alzheimer.
- iii) Migliorare l'outcome clinico, proponendo un intervento chirurgico precoce nelle forme classiche.

**C. Metodologia applicata:**

Relativamente all'attività dei due centri clinici coinvolti (IRCCS Fondazione Mondino e A.O.U. Pisana), sono state condotte una valutazione retrospettiva (concernente pazienti dal 2012 al giugno 2016) e una valutazione prospettica (con arruolamento dei pazienti nei primi due anni del progetto di ricerca, a partire dal luglio 2016). I due centri hanno effettuato una caratterizzazione dei pazienti dal punto di vista demografico, clinico, neuroradiologico, liquorale e cognitivo, valutando follow-up clinico-radiologici nella fase prospettica relativamente alle coorti sottoposte o meno a shunt. È stata effettuata una statistica sia descrittiva che inferenziale. La distribuzione normale dei parametri continui è stata verificata con il test di Shapiro-Wilk. L'uguaglianza delle varianze è stata valutata con il test di Levine. Il confronto tra le coorti è stato effettuato con il test



*Ministero della Salute*

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E  
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  
Ufficio III-IV

t di Student o con il test di Wilcoxon/Mann-Whitney per i parametri continui, con il test chi-quadro di Pearson per le variabili categoriche. Nella fase prospettica, l'analisi intra-coorte è stata valutata con test per dati appaiati, mentre i soggetti responsivi allo shunt sono stati definiti in base ad un miglioramento percentuale di almeno il 10% alla valutazione di follow-up rispetto al baseline. Le analisi statistiche sono state condotte con il software JMP Pro (versione 14.0), valori di p inferiori a 0.05 sono stati considerati statisticamente significativi.

L'attività dell'Unità Operativa ISS si è focalizzata sulla caratterizzazione dei pazienti relativamente al profilo dopaminergico e all'esecuzione o meno di shunt liquorale. A tale fine, è stata condotta un'analisi univariata di confronto tra i gruppi (il test t di Student per le analisi continue e il chi-quadro per le analisi categoriche). È stato, quindi, elaborato un modello di regressione logistica al fine di caratterizzare il profilo demografico, clinico, neuroradiologico, liquorale e cognitivo dei pazienti in base al risultato del DATSCAN. Le analisi statistiche sono state condotte con il software SPSS (versione 25.0), valori di p inferiori a 0.05 sono stati considerati statisticamente significativi. Infine, è stata eseguita una revisione sistematica degli studi di prevalenza ed incidenza dell'iNPH secondo i moderni standard dell'epidemiologia clinica al fine di comprendere la dimensione del fenomeno in Italia e, in particolare, nelle province di Pisa e Pavia.

#### **D. Risultati ottenuti complessivi e delle singole unità operative:**

##### **D.1. Risultati Complessivi**

Questo studio consente una nuova suddivisione del quadro clinico motorio associato a idrocefalo normoteso idiopatico: i) una forma clinica "tipica" con prevalenza di disequilibrio nella marcia ("high control gait disorder o gait apraxia") e ii) una forma clinica con prevalenza di segni parkinsoniani (marcia magnetica o "glue gait"; "freezing gait"; prevalente bradicinesia/tremore; PD-like). In nessun paziente di entrambe le tipologie è stata dimostrata una risposta alla terapia con levodopa a dosi di 600 mg per 3 mesi. Accanto a queste due prevalenti fenotipi di pazienti abbiamo osservato circa il 5% di forme classificabili come parkinsonismi atipici (MSA, PSP e DLB). Nel periodo di osservazione di 12-18 mesi, nessun soggetto dei fenotipi prevalenti ("tipico" e "PD-like") è convertito in fenotipi suggestivi per un parkinsonismo atipico. Per quanto presenti in modo aneddótico in letteratura, nel nostro campione non abbiamo avuto pazienti responsivi alla levodopa; è quindi possibile desumere che come per i parkinsonismi atipici in casistica, l'idrocefalo normoteso sia casualmente comorbido con la malattia di Parkinson, piuttosto che causativo ovvero facilitatore di una patologia neurodegenerativa in atto.

Peraltro, come nei parkinsonismi neurodegenerativi, abbiamo riscontrato per la prima volta in pazienti iNPH, una sindrome di Pisa, sia fissa che a metronomo, suggerendo il comune coinvolgimento di network neurali cortico-sottocorticali dopaminergici e non, coinvolti nel controllo posturale.

Relativamente alla tipologia del deficit cognitivo abbiamo rilevato differenze di rilievo rispetto alla malattia di Parkinson e alla malattia di Alzheimer. Il deficit cognitivo nel nostro campione non migliora dopo shunt, suggerendo una patofisiologia differente rispetto al coinvolgimento motorio. A questo ultimo proposito abbiamo voluto approfondire l'analisi sul deficit di DAT riscontrato in molti pazienti iNPH, per capire eventuali differenze rispetto alle malattie neurodegenerative. In effetti, comparando i dati vi sono differenze marcate sia in termini



*Ministero della Salute*

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E  
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  
Ufficio III-IV

quantitativi che qualitativi (danno simmetrico e prevalente sui caudati nei pazienti iNPH), pur conservando una relazione con la severità del parkinsonismo misurata all'UPDRS III. I pazienti con iNPH hanno una compromissione dopaminergica con pattern di perdita di DAT differente rispetto ai pazienti con Parkinson idiopatico. La severità dei disturbi motori (parkinsonismo all'UPDRS III) è comunque correlata in modo inversamente proporzionale alla perdita di DAT. I risultati esposti delineano che il fenotipo iNPH DAT SCAN positivo è prevalentemente motorio, con una tendenza a prevalere nel tipo PD-like rispetto al fenotipo "tipico". Inoltre, il fenotipo iNPH DAT SCAN positivo è associato a minore coinvolgimento cognitivo, dato supportato dal marker liquorale (rapporto beta amiloide/tau). Questo fenotipo presenta anche minori fattori di rischio associati a patologie cardiovascolari.

I risultati clinici dello shunt non si discostano da quelli della letteratura, con un chiaro miglioramento della sintomatologia motoria (sia dell'equilibrio alla marcia che del parkinsonismo, questo in realtà misurato per la prima volta in questo studio) e urinaria e nessun miglioramento dello stato cognitivo. Da sottolineare che nei pazienti migliorati dopo shunt il controllo radiologico RMN mostra un evidente miglioramento dei segni accessori quali il DESH, l'angolo del corpo calloso e anche per la prima volta in uno studio centrato sullo shunt spino-peritoneale, anche della scala di Fazekas periventricolare (possibile danno vascolare secondario). Come da letteratura, i pazienti iNPH non sottoposti a shunt (controlli) tendono a peggiorare in tutti i parametri clinici motori.

Il rapporto beta-amiloide/Tau totale su liquor predice l'outcome dopo shunt a 12 mesi. Si sottolinea che questo studio è il primo monocentrico condotto in Occidente con la procedura di derivazione spino-peritoneale. Riguardo le variazioni della perdita di DAT dopo shunt, per quanto i risultati siano solo preliminari, si può osservare un recupero di DAT sui caudati con un miglioramento del rapporto putamen/caudato nei pazienti responsivi a shunt. Questo dato potrebbe essere interpretato come un miglioramento dell'effetto della dinamica liquorale sulla via nigro-striatale e un iniziale ripristino di funzione; il dato si appaia esclusivamente con i soggetti migliorati dopo shunt, mentre i soggetti non migliorati o i controlli non sottoposti a shunt non mostrano alcuna variazione.

Alla luce di questo dato, seppur preliminare, si potrebbe ipotizzare che nei soggetti iNPH la perdita di DAT nigrostriatale e il relativo parkinsonismo non siano spiegabili su base degenerativa, ma piuttosto meccanico-funzionale, come conseguenza della dilatazione del sistema ventricolare. In ogni caso, il danno dopaminergico presinaptico non predice l'outcome post-shunt.

D.2 Risultati Singole UO:

**UO 1 (Mondino) e UO 2 (Pisa)**

**Fase retrospettiva**

64 su 84 pazienti avevano eseguito un'indagine DATSCAN, 38 pazienti avevano un DATSCAN positivo, 26 pazienti negativo. 26 pazienti con DATSCAN- e 19 pazienti con DATSCAN+ presentavano un quadro clinico "tipico" per iNPH, caratterizzato clinicamente da prevalente interessamento della marcia, instabile con ridotta motilità (aprassia della marcia) e alterazioni del controllo posturale. Il 29% dei soggetti con DATSCAN+ (19 pz) mostrava un fenotipo più complesso con bradicinesia generale, marcia magnetica, tremore a riposo o alterazioni della



*Ministero della Salute*

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E  
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  
Ufficio III-IV

motilità oculare, tipiche di una sindrome parkinsoniana. 4 pazienti mostravano alterazioni della motilità oculare e frequenti cadute, con diagnosi finale di Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP) (potenzialmente definibili come iNPH con parkinsonismo atipico, PSP-like); altri 5 pazienti hanno mostrato un fenotipo motorio tipo PD (PD-like). 11 soggetti presentavano alterazione posturale del tronco (7 DATSCAN +). Nel gruppo con DATSCAN- (4 pz), va segnalata la presenza di severe alterazioni posturali in 2 soggetti. Due di essi presentavano una sindrome di Pisa a "metronomo", fluttuante per lato, per ore o per giorni. Il valore medio dell'UPDRS III è risultato più alto per il gruppo con DATSCAN+ rispetto ai soggetti DATSCAN-. La severità della bradicinesia e la distribuzione dei sintomi motori sono risultati essere maggiori e bilaterali nella popolazione con DATSCAN+. Nessuno dei pazienti ha mostrato beneficio dall'assunzione di levodopa, né sulle performance motorie né sulle caratteristiche atipiche. 11 pazienti non avevano alcun deficit cognitivo, 26 pazienti presentavano un "mild cognitive impairment" a singolo dominio o multidominio, 27 pazienti avevano un decadimento cognitivo a interessamento multisettoriale (demenza). 45/64 pazienti presentavano sintomi di urgenza minzionale, sia diurna che notturna; episodi di incontinenza urinaria erano rilevati in 20/64 pazienti. Dei 64 pazienti, 21 pazienti hanno anamnesi positiva per ipertensione arteriosa; 7 pazienti hanno avuto stroke pregressi; 15 pazienti hanno patologie cardiovascolari; 8 pazienti hanno diabete mellito tipo II. Dei 64 soggetti con DATSCAN, 27 (42%) erano stati sottoposti a procedura di derivazione liquorale ventricolo-peritoneale (DVP) o spino-peritoneale (DSP). Dei 27 pazienti, 13 erano DATSCAN positivi e 14 DATSCAN negativi. Si hanno informazione su 20/27 pazienti, 19 dei quali hanno mostrato un soggettivo miglioramento nella deambulazione, in parte riscontrabile anche alla valutazione clinica a 6 mesi dallo shunt. 10 pazienti mostravano un miglioramento degli episodi di urgenza minzionale con scomparsa degli episodi di incontinenza in 8.

**Fase prospettica**

**Obiettivo 1:** 50 soggetti iNPH in fase iniziale di malattia e sintomi motori inferiori a 3 mesi sono stati considerati per uno studio di confronto con 25 soggetti con malattia di Parkinson "de novo" e 40 soggetti normali sottoposti alla stessa procedura SPECT. 31 soggetti iNPH (62%) presentavano una riduzione patologica della densità di DAT. Il pattern di alterazione era distintivo per una preminente perdita sui nuclei caudati rispetto ai putamen. Diversamente da soggetti con malattia di Parkinson la compromissione alla SPECT era sostanzialmente simmetrica ed omogenea nei putamen e nei caudati; la perdita di DAT nei soggetti iNPH correlava con la severità dei sintomi parkinsoniani.

**Obiettivo 2:** Sono stati arruolati. 126 soggetti (110 a Pavia e 16 a Pisa). 88 pazienti (82 a Pavia e 6 a Pisa) sono risultati DATSCAN + e 38 soggetti (32 a Pavia e 6 Pisa) DATSCAN-. Dei 126 pazienti in studio, 58 (46%) hanno presentato fenotipo motorio "tipico" (typical iNPH), caratterizzato clinicamente da prevalente aprassia della marcia (high control gait disorders) e alterazioni del controllo posturale. 62 (49%) pazienti hanno presentato fenotipo motorio di tipo PD-like, con bradicinesia generale e della marcia in particolare, in alcuni con caratteristiche di marcia magnetica/freezing e, in minor misura, tremore a riposo. 3 pazienti (2.3 %) hanno presentato un fenotipo motorio di tipo PSP-like, 2 pazienti (1.6%) un fenotipo LBD-like e 1 pazienti (0.7%) un fenotipo clinico MSA-like. Si rileva che nella casistica circa il 5% di pazienti presenta un fenotipo riconducibile a parkinsonismi atipici ben definiti (Atrofia Multisistemica, MSA; Paralisi Sopranucleare Progressiva, PSP; Demenza a Corpi di Lewy, LBD).



*Ministero della Salute*

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E  
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  
Ufficio III-IV

**Obiettivo 3:** Al follow-up a 6 mesi, i pazienti sottoposti a derivazione spino-peritoneale hanno mostrato un significativo miglioramento motorio, della marcia e della stabilità posturale. In misura minore è emerso un miglioramento dei problemi urinari nella coorte trattata. Al contrario, i pazienti trattati non hanno avuto alcun significativo cambiamento nelle prestazioni cognitive. Tali variazioni persistevano al follow-up a 12 mesi. Rispetto ai soggetti di controllo, nei pazienti trattati è stata dimostrata la scomparsa di alcuni segni radiologici accessori, quali l'angolo calloso acuto e il DESH, in assenza di variazioni significative dell'indice di Evans e dei punteggi della scala di Fazekas. All'interno della coorte di pazienti sottoposti a shunt lombo-peritoneale, nei soggetti che avevano mostrato un miglioramento globale significativo all'item totale dell'iNPH rating scale era stata rilevata una riduzione significativa delle iperintensità della sostanza bianca periventricolare valutate al relativo item della scala di Fazekas.

I due gruppi iNPH (DATSCAN+ vs DATSCAN-) non si differenziavano per la risposta allo shunt. Il risultato del DATSCAN al baseline non prediceva la variazione clinica a 12 mesi né nel gruppo Shunt né nel gruppo No-shunt. Suddividendo la coorte LPS in pazienti responsivi e non responsivi, si evidenziava al controllo a 12 mesi una riduzione dell'indice putamen/caudato in coloro che rispondono allo shunt.

### **UO 3 (Roma)**

Pazienti iNPH con DATSCAN positivo sono più frequentemente maschi, hanno minori fattori di rischio associati a patologie cardiovascolari e minori fattori di rischio associati ad ictus pregresso, un UPDRS III basale maggiore, un valore basale all'iNPH scale-Continenza più basso, una scolarità maggiore, più frequentemente segni RMN accessori quali angolo calloso acuto e iperintensità della sostanza bianca periventricolare, un MMSE più elevato, un dosaggio liquorale della proteina tau più basso, un rapporto beta/amiloide/tau più alto ed un maggiore stato depressivo. Applicando i tassi di prevalenza età-specifici presenti nei migliori articoli scientifici individuati nella revisione sistematica, si possono stimare in 18.500 i casi prevalenti in Italia e in circa 2000 i casi incidenti per anno di iNPH sulla base della popolazione ISTAT residente al 1 gennaio 2018. I casi di prevalenza stimati nella provincia di Pavia e Pisa sono circa 177 e 138 rispettivamente mentre quelli di incidenza per anno circa 18 e 13.

### **E. Abstract Ricerca per la pubblicazione Internet:**

È stata effettuata una caratterizzazione demografica, clinica, neuroradiologica, liquorale e cognitiva dei pazienti iNPH in relazione alla perdita dopaminergica striatale valutata al DATSCAN. In particolare, l'analisi si è focalizzata sulla fenomenologia clinica (quadro tipico di aprassia della marcia e instabilità posturale; quadro simil-parkinsoniano; presenza di atipie, ad es. alterazioni della motilità oculare nel fenotipo PSP-like) e cognitiva (mediante un'estesa batteria di test neuropsicologici), nonché sulle differenze di responsività allo shunt tra le due coorti di pazienti DATSCAN+ e DATSCAN-.

È stato eseguito un confronto dei singoli parametri di uptake del DATSCAN dei soggetti iNPH rispetto ad una coorte di PD "de novo", con l'evidenza di una maggiore compromissione a carico del caudato e in misura simmetrica nella popolazione iNPH (rispetto al maggiore interessamento del putamen e in misura asimmetrica nella coorte PD "de novo").

Indipendentemente dal profilo dopaminergico striatale, sono state valutate prospettivamente



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E  
DELL'INNOVAZIONE

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  
Ufficio III-IV

due coorti di pazienti sottoposti o meno a shunt (nella fattispecie, una derivazione lombo-peritoneale), evidenziandone le differenze cliniche e radiologiche ai vari follow-up sia in analisi intra-gruppo che in valutazioni tra i gruppi. A tale riguardo, è emersa la sicurezza e l'efficacia dello shunt lombo-peritoneale dal punto di vista motorio e posturale e minimamente urinario, in assenza di variazioni significative del quadro cognitivo. Un possibile surrogato radiologico del miglioramento clinico potrebbe essere la riduzione della sofferenza della sostanza bianca periventricolare, come evidenziato nel nostro studio al follow-up a 12 mesi nella coorte trattata rispetto a quella non trattata chirurgicamente.

La revisione sistematica sugli studi di prevalenza ed incidenza dell'iNPH ha consentito di stimare in 18.500 i casi prevalenti in Italia e in circa 2000 i casi incidenti per anno di NPH sulla base della popolazione ISTAT residente al 1 gennaio 2018. I casi di prevalenza stimati nella provincia di Pavia e Pisa sono circa 177 e 138 rispettivamente, mentre quelli di incidenza per anno circa 18 e 13 rispettivamente.

#### **F1. Prodotti della Ricerca** (correlati al progetto):

- Sinforiani E, Picascia M, Pozzi NG, Vitali P, Todisco M, Pacchetti C, *Clinical and cognitive features of idiopathic normal pressure hydrocephalus*, "Hydrocephalus", ISBN 978-953-51-5863-9.
- Meeting Idrocefalo Normoteso, Parkinsonismo Vascolare e malattia di Parkinson: sfida diagnostica e terapeutica. Pavia, 16 Settembre 2016 (organizzato da IRCCS "C. Mondino", Pavia).
- Limpe Verona 2017 e SIN Napoli 2017: [123I]Ioflupane SPECT and clinical features in early idiopathic normal pressure hydrocephalus: comparison with newly diagnosed Parkinson's disease.
- SNO Riccione maggio 2018. Intervento C. Pacchetti "Idrocefalo normoteso. Approccio multidisciplinare".
- International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders Nizza settembre 2019. C. Pacchetti Invitation Meeting "Normal Pressure Hydrocephalus Study Group".
- SIN Bologna ottobre 2019: Interventi C. Pacchetti "Presentazione clinica" e R. Ceravolo "Neuroimaging" in sessione Idrocefalo normoteso: false credenze e nuovi miti.
- Focus on Malattia di Parkinson e Parkinsonismi. Ancona ottobre 2019: Intervento C. Pacchetti "Idrocefalo normoteso".
- IV Edizione ParkinsonNapoli Napoli dicembre 2019: Intervento C. Pacchetti "Parkinson e idrocefalo normoteso".

#### **F.2 Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate:**

- Picascia M, Pozzi NG, Todisco M, Minafra B, Sinforiani E, Zangaglia R, Ceravolo R, Pacchetti C. *Cognitive disorders in normal pressure hydrocephalus with initial parkinsonism in comparison with "de novo" Parkinson's disease*, Eur J Neurol. 2019 Jan;26(1):74-79. doi: 10.1111/ene.13766. Epub 2018 Sep 3.
- Todisco M, Pozzi NG, Zangaglia R, Minafra B, Servello D, Ceravolo R, Alfonsi E, Fasano A, Pacchetti C, *Pisa syndrome in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus*, Parkinsonism Relat Disord. 2019 Jun 28. pii: S1353-8020(19)30287-1. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.06.024.



*Ministero della Salute*

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E  
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  
Ufficio III-IV

- Pozzi NG, Brumberg J, Todisco M, Minafra B, Zangaglia R, Trifirò G, Ceravolo R, Isaias IU, Pacchetti C, *Dopamine transporters deficits in idiopathic normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease*, articolo sottomesso a "Neurology".
- Zaccaria V, Bacigalupo I, Gervasi G, Canevelli M, Corbo M, Vanacore N, Lacorte E. *A Systematic Review on the epidemiology of Normal Pressure Hydrocephalus*, articolo sottomesso a "Acta Neurologica Scandinavica".