

Evidenze di nuove prospettive nella farmacoterapia nei disturbi di personalità del Cluster B? Un caso clinico di disturbo *borderline* di personalità con dismorfobia trattato con quetiapina

Evidence of new perspectives in the pharmacotherapy of Cluster B personality disorders?

A case report of borderline personality disorder with dysmorphophobia treated with quetiapine

A. AMATI

Cattedra, UO e Scuola di
Specializzazione in Psichiatria,
Dipartimento di Medicina
Sperimentale e Clinica
"G. Salvatore"
Università Magna Graecia, Catanzaro

Summary

In this article, the Author presents a case report of borderline personality disorder with dysmorphophobia treated with quetiapine. After 1 year of therapy with quetiapine a cognitive behavioral therapy (CBT) was associated, that is going on for one year and a half. In this case the therapy with quetiapine and CBT has been related with improvement of dysmorphophobia, normalization mood, acquisition of social skills, keeping a poor tolerance to frustrations.

Key words

Borderline personality disorder • Dysmorphophobia • Quetiapine

Correspondence: Prof. Amato Amati, Policlinico Universitario Mater Domini, via T. Campanella 115, 88100 Catanzaro, Italy
Tel. +39 0961 712408
amati@unicz.it

Introduzione

La personalità e i suoi disturbi sembrano derivare da interazioni complesse tra la predisposizione biogenetica del soggetto e il mondo esterno. La capacità dei soggetti ad elaborare l'esperienza in modo non sempre appropriato tende a potenziarne i tratti disfunzionali e maladattivi, e a modellare, in termini di neuroplasticità, anche i *pattern* funzionali biologici che sottendono i comportamenti. Secondo una recente revisione, i soggetti con disturbo *borderline* di personalità (DBP) potrebbero avere una tendenza innata alla disregolazione degli impulsi e dell'affettività e le sollecitazioni ambientali in cui crescono avrebbero un ruolo critico nel determinare o meno lo sviluppo della sindrome, nella sua pienezza ¹.

Sul piano cognitivo, è stata documentata ridotta capacità di apprendere dai loro errori, che rende i pazienti *borderline* incapaci ad adattare il loro comportamento alle circostanze, mantenendo immutato uno stile di risposta impulsiva ².

È stato anche proposto che l'ostilità rabbiosa, la vulnerabilità, l'instabilità emotivo-affettiva e l'impulsività che caratterizzano il DBP, tratti distribuiti nella popolazione generale, potrebbero rientrare nel dominio più ampio del neuroticismo ed essere ricondotti alle varianti maladattive estreme dei tratti di personalità. Analogamente, la bassa coscienziosità, sul piano individuale, e l'antagonismo, sul piano interpersonale, sembrano esprimere rispettivamente le loro conseguenze estreme nel disturbo antisociale di personalità (ADP) e dissociale (DDP) ³.

Questi riferimenti dimensionali, insieme con i micro-sintomi psicotici, rientrano nelle aree sintomatiche dominanti del DBP⁴ e rimandano “alla primitiva relazione madre-bambino...”⁵, mentre dati recenti individuano in processi di lutto nella madre avvenuti entro i due anni dalla nascita del soggetto e in esperienze traumatiche precoci fattori predittivi per un successivo sviluppo di DBP⁶. La relazione con la madre e le esperienze traumatiche infantili determinerebbero difetto di neurosviluppo e in particolare contribuirebbero a:

- mancato raggiungimento della differenziazione tra il Sé e l’Oggetto e mancato riconoscimento dei confini dell’Io, con ambiguità nell’identità di genere e affettività arcaica e totalizzante;
- incapacità di riconoscere, di tollerare e di controllare le esperienze di separazione, di perdita e, più in generale, le ferite narcisistiche;
- difetto di internalizzazione dell’identificazione del Sé e della costruzione di un livello soddisfacente di autostima con conseguente incapacità a sviluppare valida autonomia e relazioni interpersonali stabili e persistenza di egocentrismo insicuro e aggressivo;
- difficoltà a distinguere la fantasia dalla realtà con continue preoccupazioni narcisistiche, sia in condizioni di *stress* sia nelle situazioni terapeutiche che inducono transfert regressivo.

Sulla base di tali premesse, le potenzialità di *outcome* soddisfacente degli interventi terapeutici nel DBP sono considerate basse, tanto che, una volta definita la diagnosi, generalmente prevale la previsione di un’esistenza disturbata da relazioni turbolente, con instabilità psichica e intensa reattività che richiedono interventi farmacologici frequenti e differenziati, anche se con generica tendenza al miglioramento spontaneo con il passare del tempo. La scarsa suscettibilità al trattamento li ha fatti definire “pazienti non trattabili”⁷.

In questo scenario si inseriscono le più recenti evidenze di neuropsicologia e di *neuroimaging* funzionale che documentano rispettivamente:

- *deficit* in vari domini cognitivi rispetto ai controlli, prevalentemente a carico delle attività dell’emisfero destro⁸;
- ipofrontalità, nella corteccia orbito-frontale⁹, ridotto volume dell’area del cingolo sia anteriore sia posteriore¹⁰ e ridotto metabolismo del glucosio nella corteccia temporo-parietale¹¹ come substrato morfo-funzionale dell’impulsività.

Schmahl & Bremner¹² ritengono che la disfunzione fronto- limbica possa mediare larga parte se non tutta la sintomatologia *borderline*.

L’idea che il quadro clinico del DBP possa essere molto più solidamente sostenuto da difetti di neurosviluppo suggerisce che l’impiego di antipsicotici di seconda generazione possa fondarsi su una logica funzionale e non solo empirica, aprendo nuove pro-

spettive di risultato. Infatti, sono state sperimentate in soggetti con ADP e DPB, con elementi psicotici, con alta impulsività e con tendenza suicidaria. La maggioranza degli studi *off-label* si riferisce a risperidone e olanzapina, con risultati interessanti ma spesso contrastanti¹³. Fattori critici di incompleta validazione sono l’assenza di solide valutazioni comparative rispetto agli antipsicotici tradizionali, la limitata documentazione quantitativa, l’alto livello di *drop-out*, la necessità di utilizzare metodologie di ricerca più mirate e omogenee¹⁴.

I dati sulla quetiapina citati da Zanarini¹⁵ si riferiscono proprio alla riduzione dell’impulsività mentre, sia pure nell’ambito della schizofrenia¹⁶, un ampio studio fa rilevare che la proporzione di soggetti aggressivi e ostili nella quota del campione trattata con quetiapina si dimezza dopo 6 mesi¹⁷.

L’interesse del presente *case report* nasce dall’esigenza di trattare lo sconfinamento affettivo e ideativo di un soggetto, seguito per quasi 15 anni e valutato anche rispetto ad altri antipsicotici di seconda generazione, che in precedenza avevano determinato scarsi effetti clinici.

Il caso clinico di disturbo *borderline* con dismorfofobia

STORIA ESSENZIALE

Primogenito, 32enne, vive con la famiglia d’origine. Ha conseguito il diploma ISEF. Servizio militare di leva assolto senza particolari difficoltà. Ha fatto il cuoco, il cameriere occasionale, e in varie riprese, anche da studente, ha lavorato come addetto alla distribuzione di giornali e di generi alimentari. Da tre anni circa è operaio in una fabbrica di componenti elettroniche, dove è stato assunto con contratto di formazione.

Ha un fratello, minore di circa 4 anni, particolarmente intraprendente, che ha lavorato all’estero e attualmente svolge attività in proprio.

PRIMO CONTATTO PSICHIATRICO

La prima valutazione clinica risale all’età di circa 17 anni, a richiesta della madre che lo vede “disadattato”, isolato, chiuso verso il mondo esterno, ma provocatorio e iperreattivo in famiglia, con preoccupante calo delle prestazioni scolastiche (ripetente in III media, poi studente poco brillante nella scuola secondaria superiore). Manifesta conflittualità con il padre, collusione con la madre, atteggiamento invidioso e competitivo verso il fratello, ridotta iniziativa, bassa autostima, riferisce intensa *revérie*, occasionali esperienze di depersonalizzazione e di derealizzazione. Frequenta passivamente un gruppo di coetanei ma si sente incompreso, con scarso “riconoscimento”.

“Una notte feci un sogno strano, ero molto stressato. La sera andai sul mare, c’era un silenzio assoluto: ebbi un’altra volta quella sensazione di lasciare la realtà, di perdermi. E il pensiero di tornare a casa non mi faceva sentire meglio. Anche gli altri, a casa, non mi sembravano più come prima”.

PRIORITÀ DI TERAPIA

Il quadro depone per un disturbo *borderline* di personalità, che, al momento dell’osservazione, è dominato da severo abbassamento del tono dell’umore, con dichiarazioni spontanee di sentirsi senza speranza e senza possibilità di essere aiutato: occasionali fantasie grandiose intrudono nel corso del pensiero, che risente anche di stati oniroidi. La priorità di trattamento si orienta verso la terapia farmacologica, con associazione di nortriptilina/flufenazina combinata a psicoterapia di sostegno. Il trattamento si dimostra clinicamente efficace e viene proseguito per oltre un anno, in cui si registra miglioramento dell’umore, accettabile recupero del rendimento prestazionale e maggior apertura relazionale.

IDENTITÀ DIFFUSA E CONFUSA, TRASFORMAZIONE DEL FOCUS SOGGETTIVO

In questa fase si sente più attivo ma non è integrato. Piuttosto si mostra incline all’autocompiacimento introspettivo con angolazione ipocondriaca. Acne e bassa statura sono fonte di attenzione sempre più preoccupata per il proprio aspetto. Il rendimento scolastico è accettabile: consegue il diploma di maturità, supera le prove di ammissione e si iscrive all’ISEF.

“Ero diventato come una spugna, assorbivo tutto, qualunque cosa. Mi sono sentito invaso. Poi è cambiato, mi mancava la volontà, ero come appassito”.

LEGAMI DI COPPIA

Sviluppa un legame platonico (*“Quando penso al periodo in cui è cominciato tutto questo mi sento un po’ bene, anche perché conobbi una ragazza. Ma è stata tutta una cosa interiore”*) e poi uno prevalentemente fisico durato, per circa 2 anni, con una ragazza più giovane che, a sua volta, aveva sviluppato una condotta anoressica dopo il fallimento di una precedente storia con un tossicodipendente che lei sperava di *“salvare”*.

“È stato diverso: io pensavo anche per lei”.

EVOLUZIONE PERSONALE E ALTRE ESPERIENZE

Conclude il ciclo formativo ISEF e consegue il diploma senza ritardo eccessivo. Svolge il servizio militare di leva, presso un’unità sportiva dell’Esercito, dove viene valorizzata la sua qualificazione di cuoco. Inizialmente si adatta alla vita militare in modo passivo, poi avverte un crescente senso di vuoto e di solitudine. Ne parla a lungo con un commilitone, che gli suggerisce di iniziare una psicoterapia. Incomincia, ma poco dopo interrompe.

Si sente inaridito, non prova più attrazione per la ragazza né interesse per altre, tronca il legame. Si sente solo in mezzo agli altri, è incapace di partecipare alle conversazioni eppure si sente più *“ricco”* degli altri che vede superficiali ma *“contenti”*.

“Il mio silenzio è coloratissimo: è un arcobaleno, è un vuoto/pieno. Ma il pensiero può far male? Non riesco a trovare lo slancio, ma sento di avere una ricchezza”.

LA PREOCCUPAZIONE PER IL SEMBIANTE

Il soggetto è di statura al di sotto della media e non sembra essere a disagio per questo: sviluppa invece una crescente attenzione sul proprio volto, che si accentua progressivamente sugli occhi e sullo sguardo. Soprattutto in condizioni stressanti, *“sente”* il volto trasformarsi, con gli occhi *“che si ritirano”*. Si controlla spesso allo specchio, e ogni volta riscontra che la propria immagine è inaccettabile. Spesso evita di uscire: si sente brutto. Riferisce di pensare spesso alla morte, ma non esprime progetti di suicidio: *“La morte in vita, la vita da morto. Sentire l’energia sottile che governa la vita in contrasto con l’energia grossolana del mondo. Nel mio mondo può succedere tutto e non mi fido neppure dei miei genitori, che potrebbero non essere nemmeno i miei genitori. Ho anche sensazioni di paura che mi prendono fisicamente, allo stomaco”.*

Viene diagnosticato un nuovo episodio di depressione maggiore di grado severo, trattata con paroxetina mg 20 x 2 p.d., e per brevi periodi x 3. Il risultato è soddisfacente, il trattamento prosegue per circa 2 anni, ma l’umore permane instabile con manifestazioni pseudocicliche contrassegnate da fugaci periodi di iperattività mentale fisica e lunghi periodi di passività, inerzia, ritiro, stato disforico che inducono a considerare un’ipotesi di disturbo bipolare, nonostante la mancanza di familiarità.

“È una questione di slancio, mi sento apatico, sudo a trasportare questo corpo. Ogni tanto mi entusiasmo, vorrei fare cento cose e ci penso: come l’eccitazione di leggere. Poi mi libero di una cosa e me ne viene in mente un’altra e mi sento sempre stressato dai pensieri. Ora penso sempre all’aspetto fisico”.

Una modifica del regime di terapia introduce fluoxetina mg 20 x 2 + gabapentin mg 300 x 2, che consentono di rilevare lieve miglioramento e accettabile stabilizzazione.

LA RIVELAZIONE E I SUOI EFFETTI

È preoccupato per i sintomi relativi all’aspetto del proprio volto e alle strane sensazioni che avverte. *“Mi sento la parte inferiore del volto che diventa pesante, i muscoli tirati, sono preso dall’ansia quando devo uscire, non sento l’entusiasmo. Con gli amici mi viene una specie di noia interiore, mi bruciano gli occhi, come se non li avessi mai freschi, liberi, e vedessi le cose sbiadite. Poi quando migliora l’umore ci vedo meglio”.*

Interpella un altro psichiatra che gli comunica che i suoi disturbi rientrano in un quadro di dismorfofobia,

e, come tali, sono curabili con trattamento farmacologico intensivo.

IL RITORNO E LA NUOVA IMPOSTAZIONE DI TRATTAMENTO

Dopo circa 2 anni dall'ultimo incontro, riprende contatto con chi lo aveva curato in precedenza e chiede aiuto. Si sente disperato, non riesce nemmeno a pensare che cosa si possa fare per lui e si commuove ripetutamente. Dichiarò di sentirsi in colpa per essersi rivolto a un altro psichiatra, e con molte esitazioni racconta tutta la vicenda. Riferisce di aver provato iniziale sollievo quando ha scoperto che il disturbo aveva una denominazione e di aver riposto tutte le sue speranze in una cura appropriata. Per circa 14 mesi aveva assunto, in sequenza, aloperidolo, risperidone, olanzapina e clozapina a dosaggi congrui e ciascuno per un tempo ragionevole ma senza averne alcun beneficio. Il tono dell'umore è basso, il vissuto corporeo è globalmente peggiorato, anche in rapporto al cospicuo aumento di peso e alla sedazione consistente che lo hanno indotto a ridurre quasi del tutto i contatti con il mondo esterno. La terapia in corso, viene ridotta e poi sostituita con quetiapina, titolata prudentemente fino a 200 mg/die e incrementata a 400 mg/die per 2 settimane e 600 mg/die per 12 settimane. La terapia di mantenimento per circa 18 mesi si basa su 400 mg/die e, nell'ultimo anno, su 200 mg/die.

“Mi sentivo come se la logica non esistesse, un via vai di sensazioni. Anche verso il cane sentivo un sentimento come una tenerezza, ma mi faceva sentire debole. Era come se si fosse aperto un cancello e il guardiano della logica non c'era più. Ho fantasticato che queste medicine risvegliassero il guardiano”.

Dopo circa un anno di terapia farmacologica inizia psicoterapia cognitivo-comportamentale, che prosegue con continuità negli ultimi 18 mesi. Il risultato clinico, valutato nell'arco di circa 24 mesi, è complessivamente soddisfacente, con efficacia rilevabile in particolare su:

- dimensione dismorfofobica;
- stabilizzazione e miglioramento dell'umore;
- continuità lavorativa;
- acquisizione di ulteriori abilità sociali.

Permane bassa tolleranza alla frustrazione e dipendenza.

“Mi piacerebbe piacere! Ma forse io non esco da me”.

Discussione

Il caso presentato prosegue tuttora il trattamento con quetiapina e l'evoluzione clinica viene seguita a intervalli prolungati. L'osservazione clinica non si discosta in modo sostanziale dalle segnalazioni analoghe in letteratura, che convergono nel delineare la capacità della quetiapina di ridurre l'aggressività e l'impulsività e di avere effetti sulla modulazione affettiva e relazionale.

Infatti, la molecola è stata riscontrata efficace nel controllo dell'aggressività verbale/fisica e dell'impulsività, con miglioramento netto delle relazioni intrafamiliari in un giovane paziente ambulatoriale con DBP, anni 31, alla dose di 200-600 mg/die. È comparsa progettualità personale, per la prima volta nella storia del soggetto, e l'adesione alla terapia è stata piena, a differenza di precedenti terapie antipsicotiche¹⁸.

L'effetto favorevole di quetiapina nel DBP, è stato documentato come miglioramento globale rispetto ai punteggi *baseline* riscontrati mediante 8 strumenti di valutazione nei 6/10 soggetti che hanno completato il protocollo di uno studio di efficacia e sicurezza a dosaggio non superiore a 300 mg/die¹⁹.

La segnalazione di un *first person account* con soddisfacente esperienza soggettiva di stabilizzazione, è stata confermata dai curanti²⁰: la revisione del caso dopo un anno riporta l'efficacia di politerapia farmacologica (quetiapina, trazodone e valproato) combinata con *Dialectical Behavior Therapy*²¹.

Apprezzabile miglioramento è stato segnalato in 2 soggetti con DBP con comportamento automutilante trattati con 700 mg/die²².

L'associazione di quetiapina a dosi di 600-800 mg/die e gabapentin si è dimostrata efficace su dimensioni comportamentali come l'impulsività, l'ostilità, l'aggressività l'irritabilità e le reazioni rabbiose, in quattro soggetti con disturbo antisociale di personalità. L'accettazione e l'adesione al trattamento sono state favorite dal basso profilo di effetti collaterali²³.

La riduzione dell'impulsività e dell'autoaggressività è stata rilevata in 8 giovani pazienti *borderline* trattati ambulatoriamente con quetiapina 400-600 mg/die e valutati con *Diagnostic Interview for Borderline Patients* (DIB), *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), *Global Assessment Scale* GAS²⁴.

In un recente studio *open-label* su 23 pazienti ambulatoriali (12 settimane, dose media/die 251 ± 51 mg) è stata riscontrata riduzione significativa di ansia e depressione, impulsività, ostilità, patologia caratteriale, punteggio GAF (*Global Assessment of Functioning*) accompagnata da miglioramento significativo dell'attenzione²⁵.

La quetiapina potrebbe avere anche la capacità di elevare il tono dell'umore, come si rileva dalla segnalazione di 3 soggetti M, affetti da tempo da psicosi cronica (schizofrenia e disturbo schizoaffettivo) che hanno sviluppato sintomi maniacali dopo l'introduzione di quetiapina in terapia²⁶.

Conclusioni

Il presente *case report*, nonostante sia empirico-osservazionale, presenta elementi peculiari che meritano di essere sottolineati:

- l'osservazione longitudinale di molti anni, che ha consentito di registrare nel tempo le variazioni

dell'umore e gli sconfinamenti psicotici del soggetto;

- il fatto che il paziente sia, in qualche modo, controllo di se stesso, perché è stato possibile ricostruirne la storia farmacologica, attraverso le prescrizioni. Nell'arco di circa 2 anni ha assunto, in sequenza, aloperidolo, risperidone, olanzapina e clozapina, ciascuno a dosaggi congrui e per durata appropriata, ricevendone scarsa efficacia, rispetto a quella rilevata in relazione alla successiva terapia con quetiapina, combinata a psicoterapia cognitivo-comportamentale. Il risultato clinico favorevole sui disturbi ideativi, affettivi e comportamentali del trattamento di un soggetto affetto da DBP complicato da manifestazioni dismorfobiche, inserisce il caso clinico presentato tra le promettenti segnalazioni della letteratura sull'efficacia di quetiapina su alcune dimensioni nucleari dei disturbi di personalità del *Cluster B*.

Alla luce della letteratura corrente, per quanto i dati siano ancora poco numerosi e non sempre riflettano disegni sperimentali controllati, le evidenze disponibili aggressive-impulsive, anche in altri disturbi psichiatrici. In particolare, si individuano due elementi concordanti convergono verso la capacità della molecola di contenere soprattutto le manifestazioni: 1) gli effetti clinici favorevoli, riferiti con maggior frequenza al DBP, sembrano avere transnosografica; 2) la buona

tolleranza ai dosaggi impiegati è riportata sistematicamente. Quest'ultimo aspetto ha una importante ricaduta di rinforzo dell'adesione al trattamento proprio nei pazienti che, in generale, tendono ad accettare la terapia con difficoltà e a seguirla in modo incostante. Il possibile effetto favorevole della quetiapina sull'umore depresso resta un interrogativo aperto.

La disfunzione della corteccia orbito-frontale potrebbe contribuire ad alcune caratteristiche nucleari del DPB. Il *deficit* neurocognitivo evidenziato nel DPB da un lato sembra sostenere il discontrollo impulsivo dell'aggressività, come stile di comportamento reattivo, e dall'altro potrebbe concorrere a condizionare sia la costruzione incompleta dell'identità sia l'inappropriato sviluppo delle competenze sociali.

Al di là del dato clinico, le evidenze che cominciano a documentare alterazioni funzionali del circuito fronto- limbico e dell'attività dell'amigdala, suggeriscono l'esistenza di un substrato biologico-funzionale nel DPB, che introduce il razionale per una differente prospettiva della farmacoterapia associata alla psicoterapia.

Queste considerazioni suggeriscono l'opportunità di estendere gli studi sul profilo clinico della molecola anche sul versante delle manifestazioni psicotiche dei disturbi di personalità, tenendo presente che narcisismo e dipendenza accomunano i disturbi del *Cluster B* e che almeno per l'instabilità affettiva, si profilano relazioni tra il DBP e lo spettro bipolare ²⁷.

Bibliografia

- ¹ Pally R. *The neurobiology of borderline personality disorder: the synergy of "nature and nurture"*. J Psychiatr Pract 2002;8:133-42.
- ² de Bruijn ER, Grootens KP, Verkes RJ, Buchholz V, Hummelen JW, Hulstijn W. *Neural correlates of impulsive responding in borderline personality disorder: ERP evidence for reduced action monitoring*. J Psychiatr Res 2006;40:428-37.
- ³ Widiger TA. *Personality disorder diagnosis*. World Psychiatry 2003;2:131-5.
- ⁴ Links PS, Hesgrave R, van Reekum R. *Impulsivity: core aspect of borderline personality disorder*. J Personality Disord 1999;13:1-9.
- ⁵ Zetzel ER. *A Developmental approach to the borderline patient*. Am J Psychiatry 1971;127:867-71.
- ⁶ Liotti G, Pasquini P, and The Italian Group for the Study of Dissociation. *Predictive factors for borderline personality disorders: patients' early traumatic experiences and losses suffered by the attachment figure*. Acta Psychiatr Scand 2000;102:282-9.
- ⁷ Stone J. *Borderline patients at the border of treatability: at the intersection of borderline, narcissistic and antisocial personalities*. J Psychiatr Pract 2003;9:279-90.
- ⁸ Ruocco AC. *The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review*. Psychiatry Res 2005;137:191-202.

- ⁹ Berlin HA, Rolls ET, Iversen SD. *Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex*. Am J Psychiatry 2005;162:2360-73.
- ¹⁰ Hazlett FA, New AS, Newmark R, Haznedar MM, Lo JN, Speiser LJ, et al. *Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in borderline personality disorder*. Biol Psychiatry 2005;58:614-23.
- ¹¹ Lange C, Kracht L, Herholz K, Sachsse V, Irlé E. *Reduced glucose metabolism in temporo-parietal cortices of women with borderline personality disorder*. Psychiatry Res 2005;139:115-26.
- ¹² Schmahl C, Bremner JD. *Neuroimaging in borderline personality disorder*. J Psychiatr Res 2006;40:419-27.
- ¹³ Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G. *Off label indications for atypical antipsychotics: a systematic review*. Ann Gen Hosp Psychiatry 2004;3:4.
- ¹⁴ Grootens KP, Verkes RJ. *Emerging evidence for the use of atypical antipsychotics in borderline personality disorder*. Pharmacopsychiatry 2005;38:20-3.
- ¹⁵ Zanarini MC. *Update on psychopharmacotherapy of borderline personality disorder*. Curr Psychiatry Rep 2004;23:169-92.
- ¹⁶ Citrome L, Krakowski M, Greenberg WM, Andrade E, Volavka J. *Antiaggressive effect of quetiapine in a patient with schizoaffective disorder*. J Clin Psychiatry 2001;62:901.
- ¹⁷ Bitter I, Czobor P, Dossenbach M, Volavka J. *Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and*

haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: a prospective naturalistic study (IC-SOHO). Eur Psychiatry 2005;20:403-8.

- ¹⁸ Cagno S. *Quetiapina e disturbo borderline di personalità: un'esperienza di trattamento di un breve episodio psicotico.* Rivista di Psichiatria 2001;36:344-8.
- ¹⁹ Adityanjee A, Schulz SC. *Clinical use of quetiapine in disease states other than schizophrenia.* J Clin Psychiatry 2002;63(Suppl.13):32-8.
- ²⁰ Odham JM. *A 44-year-old woman with borderline personality disorder.* JAMA 2002;287:1029-37.
- ²¹ Burns RB, Hartman EE. *A 44-year-old woman with borderline personality disorder, 1 year later.* JAMA 2003;26:1026.
- ²² Hilger E, Barnas C, Kasper S. *Quetiapine in the treatment of borderline personality disorder.* World J Biol Psychiatry 2003;4:42-4.

- ²³ Walker C, Thomas J, Allen TS. *Treating impulsivity, irritability, and aggression of antisocial personality disorder with quetiapine.* Int J Offender Ther Comp Criminol 2003;47:556-67.
- ²⁴ Manna V, Daniele MT, Pinto M. *Safety and efficacy of quetiapine in the pharmacotherapy of Borderline Personality Disorder.* Poster SOPSI, Roma, 2004.
- ²⁵ Villeneuve E, Lemelin S. *Open-label study of atypical neuroleptic quetiapine for treatment of borderline personality disorder. Impulsivity as main target.* J Clin Psychiatry 2005;66:1298-303.
- ²⁶ Mishra A, Moore PB, Hobbs R. *Does quetiapine have mood altering properties?* J Psychopharmacol 2004;18:281-4.
- ²⁷ Benazzi F. *Borderline personality-bipolar spectrum relationship.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:68-74.

Utilizzazione delle risorse

To use the resources

Commenti a cura di

A. MUCCI

M. MAJ

Dipartimento di Psichiatria, Università di Napoli SUN

L'utilizzazione delle risorse sanitarie da parte di soggetti con disturbo *borderline* di personalità (DBP) è molto elevata: è stato riportato, ad esempio, che a tali pazienti venivano dedicate il 12% delle visite e il 20% delle ospedalizzazioni totali presso le unità per l'emergenza psichiatrica, anche se essi rappresentano solo l'1% della popolazione visitata^{1,2}. L'atteggiamento dello psichiatra clinico nei confronti di questi soggetti oscilla dal pessimismo circa la possibilità della cura alla sottovalutazione delle difficoltà del trattamento, in particolare della sua onerosità. Tale oscillazione è in parte riconducibile all'eterogeneità del disturbo, ma in parte anche alla carenza di trattamenti efficaci e di linee guida universalmente accettate. Indicazioni *off-label* per diversi farmaci antipsicotici, utilizzati sia per il trattamento dei sintomi psicotici transitori sia per il trattamento della dimensione aggressività/impulsività, sono derivate dalla pubblicazione di casi clinici e studi controllati con disegni sperimentali non sempre ineccepibili.

Il caso clinico descritto ha il vantaggio di fornire un'osservazione longitudinale estesa e di permettere un confronto tra diversi antipsicotici di seconda generazione nella terapia dello stesso soggetto.

L'estensione dell'osservazione longitudinale rappresenta motivo d'interesse anche per alcuni aspetti della gestione clinica del disturbo: l'adesione al trattamento farmacologico e a quello psicoterapico nei soggetti con DBP è mediata dalla costruzione di una difficile relazione terapeutica, minacciata da ripetute disconferme e aspettative irrealistiche da parte del paziente, nonché dall'onere della gestione clinica prolungata di sempre nuovi sintomi, talora gravi. Vengono qui di seguito riportati alcuni commenti sui vari aspetti trattati dall'autore, che riguardano la clinica, le ipotesi esplicative della psicopatologia di base del DBP, le sue basi neurobiologiche e il trattamento.

Eterogeneità del disturbo

Sebbene vi sia accordo sulle caratteristiche principali del DBP, l'eterogeneità clinica del disturbo è notevole e si stima che esistano 151 diverse combinazioni di sintomi e caratteristiche di personalità che soddisfano i criteri diagnostici del DSM-IV³. L'analisi fattoriale su questi criteri⁴ ha dimostrato che essi possono essere rappresentati da tre fattori: disturbo delle relazioni

(instabilità delle relazioni interpersonali, disturbo dell'identità, sentimenti cronici di vuoto e ideazione paranoica in situazioni di *stress*); disregolazione comportamentale (impulsività, tendenza al suicidio e comportamenti automutilanti) e disregolazione affettiva (instabilità affettiva, rabbia inappropriata ed evitamento dell'abbandono). I tre fattori hanno mostrato un'elevata correlazione tra loro, in accordo con una concezione unitaria del disturbo, confermando quanto già riportato da altri autori⁵. Tuttavia, i diversi fattori o dimensioni del DBP possono essere diversamente rappresentati nel quadro clinico del singolo paziente, ponendo difficoltà di gestione e di trattamento diverse di caso in caso, nonché costituire *target* distinti dell'intervento terapeutico.

Attaccamento e DBP

Molti studi hanno riportato una relazione tra ridotta sicurezza dello stile di attaccamento e DBP⁶. Dato il ruolo che la sicurezza dell'attaccamento riveste nello sviluppo dell'identità personale, della regolazione affettiva e delle competenze relazionali⁷⁻⁹, i principali aspetti psicopatologici del DBP potrebbero essere ricondotti a disfunzioni gravi e precoci dell'attaccamento con mancato raggiungimento di competenze adeguate¹⁰⁻¹². Alcuni dati prospettici, inoltre, indicano un'associazione tra DBP e abuso sessuale o maltrattamenti nell'infanzia¹³. Tuttavia, sia l'insicurezza dell'attaccamento, sia l'abuso infantile sono fattori di rischio per molti disturbi di personalità e i percorsi evolutivi che portano al DBP restano ancora da chiarire¹⁴.

Disregolazione emozionale e basi biologiche del DBP

Sono oggi ampiamente documentate le influenze che le relazioni interpersonali, in particolare quelle d'attaccamento, esercitano sullo sviluppo del cervello, in particolare sulle regioni a più estesa maturazione, quali quelle fronto- limbiche, che rivestono un ruolo centrale nella regolazione dell'affettività e del comportamento¹⁵⁻²⁰. Le evidenze di *brain imaging* che chiamano in causa alterazioni di tali regioni cerebrali nel DBP hanno per il momento valore soltanto euristico, in attesa di ipotesi esplicative non sempre chiaramente perseguite²¹. Studi guidati da ipotesi definite possono invece contribuire a chiarire e validare i presupposti del disturbo e dell'approccio terapeutico²². Così, ad esempio, un elegante studio di Hariri et al.²³ ha mostrato che, in accordo con alcuni presupposti della psicoterapia, il riconoscimento implicito di emozioni si associa all'attivazione delle amigdale, mentre la capacità di riconoscere e deno-

minare esplicitamente le stesse emozioni si accompagna ad attivazione della corteccia orbitofrontale destra e riduzione dell'attività delle amigdale. Questi dati sono in linea con l'ipotesi che la consapevolezza operi una modulazione dell'attività limbica. Gli approcci psicoterapici al DBP sottolineano la necessità di sviluppare una regolazione affettiva autonoma, favorendo la validazione e il riconoscimento cosciente degli stati emotivi del soggetto^{24,25}. L'attività transnosografica di farmaci quali gli inibitori della ricaptazione della serotonina e gli antipsicotici di seconda generazione suggerisce che essi operino sulla funzionalità di circuiti ampiamente distribuiti che rivestono un ruolo fondamentale nelle funzioni di regolazione affettiva e comportamentale.

Trattamento del DBP

Il trattamento del DBP si basa sull'integrazione di terapie farmacologiche e interventi psicoterapici, e spesso pone difficoltà notevoli di gestione clinica²⁶. La cronicità del disturbo e la disabilità marcata, unite alle difficoltà relazionali di questi soggetti, rendono necessari l'oculata definizione degli obiettivi terapeutici rispetto ai sintomi presentati in diversi periodi e alla molteplicità delle disfunzioni personali e sociali. I farmaci più utilizzati nel trattamento del DBP includono antipsicotici, antidepressivi e stabilizzatori dell'umore²⁷. Il mancato riconoscimento dei limiti del trattamento farmacologico porta talora i clinici a prescrizioni complesse in cui vengono associati molti farmaci, con conseguente aumento dell'incidenza di effetti collaterali, in assenza di provata efficacia. La terapia degli aspetti psicotici e della dimensione dell'impulsività/aggressività si è avvalsa dell'uso degli antipsicotici di prima generazione. La principale limitazione all'uso di tali farmaci è rappresentata dall'alta incidenza di effetti collaterali extrapiramidali, sia neurologici sia cognitivi. Gli antipsicotici di seconda generazione vengono utilizzati sempre più spesso nella pratica clinica per la ridotta associazione con gli effetti collaterali extrapiramidali. Tuttavia, essi sono oggi al vaglio della comunità scientifica per l'associazione con sindromi metaboliche e aumento ponderale. Nel caso clinico illustrato, l'uso di diversi antipsicotici non aveva prodotto alcun miglioramento, ma aveva indotto un incremento ponderale, provocando un deterioramento ulteriore del vissuto corporeo del soggetto e sedazione eccessiva. La migliore aderenza al trattamento con quetiapina è probabilmente in relazione con un profilo di effetti collaterali più vantaggioso rispetto sia all'aumento ponderale sia alla sedazione. La risposta favorevole al farmaco è da valutare probabilmente nel contesto di una relazione terapeutica che si è sviluppata nel tempo e ha retto alla prova dell'abbandono e della disconferma.

Bibliografia

- ¹ Bongar B, Peterson LG, Golann S, Hardiman JJ. *Self-mutilation and the chronically suicidal patient: an examination of the frequent visitor to the psychiatric emergency room*. Ann Clin Psychiatry 1990;2:217-22.
- ² Zanarini MC, Frankenburg FR. *Attainment and maintenance of reliability of Axis I and II disorders over the course of a longitudinal study*. Compr Psychiatry 2001;42:369-74.
- ³ Skodol AE, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA, Livesley WJ, Siever LJ. *The borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity, and personality structure*. Biol Psychiatry 2002;51:936-50.
- ⁴ Sanislow CA, Grilo CM, Morey LC, Bender DS, Skodol AE, Gunderson JG, et al. *Confirmatory factor analysis of DSM-IV criteria for borderline personality disorder: findings from the collaborative longitudinal personality disorders study*. Am J Psychiatry 2002;159:284-90.
- ⁵ Fossati A, Maffei C, Bagnato M, Donati D, Namia C, Novella L. *Latent structure analysis of DSM-IV borderline personality disorder criteria*. Compr Psychiatry 1999;40:72-9.
- ⁶ Levy KN. *The implications of attachment theory and research for understanding borderline personality disorder*. Dev Psychopathol 2005;17:959-86.
- ⁷ Bowlby J. *Attachment and loss: Separation*. Vol. 2. New York: Basic Books 1973.
- ⁸ Cicchetti D, Cohen DJ. *Perspectives on developmental psychopathology*. Vol. 1: *Theory and methods*. Oxford: Wiley 1995.
- ⁹ Fonagy P, Gergely G, Jurist EL, Target M. *Affect regulation, mentalization and the development of the self*. New York: Other Press 2002.
- ¹⁰ Fonagy P, Leigh T, Steele M, Steele H, Kennedy R, Mattoon G, et al. *The relation of attachment status, psychiatric classification, and response to psychotherapy*. J Consult Clin Psychol 1996;64:22-31.
- ¹¹ Blatt SJ, Auerbach JS, Levy KN. *Mental representations in personality development, psychopathology, and the therapeutic process*. Rev Gen Psychol 1997;1:351-74.
- ¹² Yeomans FE, Levy KN. *An object relations perspective on borderline personality*. Acta Neuropsychiatrica 2002;14:76-80.
- ¹³ Lyons-Ruth K, Yellin C, Melnick S, Atwood G. *Expanding the concept of unresolved mental states: hostile/helpless states of mind on the Adult Attachment Interview are associated with disrupted mother-infant communication and infant disorganization*. Dev Psychopathol 2005;17:1-23.
- ¹⁴ Goodman M, New A, Siever L. *Trauma, genes, and the neurobiology of personality disorders*. Ann N Y Acad Sci 2004;1032:104-16.
- ¹⁵ Galderisi S, Mucci A. *Emotions, brain development and psychopathological vulnerability*. CNS Spectrums 2000;5:44-8.
- ¹⁶ Glaser D. *Child abuse and neglect and the brain - a review*. J Child Psychol Psychiatry 2000;41:97-116.
- ¹⁷ De Bellis MD, Hall J, Boring AM, Frustaci K, Moritz G. *A pilot longitudinal study of hippocampal volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder*. Biol Psychiatry 2001;50:305-9.
- ¹⁸ De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, Iyengar S, Beers SR, Hall J, et al. *Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study*. Biol Psychiatry 2002;52:1066-78.
- ¹⁹ Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP, Kim DM. *The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment*. Neurosci Biobehav Rev 2003;27:33-44.
- ²⁰ Teicher MH, Dumont NL, Ito Y, Vaituzis C, Giedd JN, Andersen SL. *Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area*. Biol Psychiatry 2004;56:80-5.
- ²¹ Kosslyn SM. *If neuroimaging is the answer, what is the question?* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1999;354:1283-94.
- ²² Brendel GR, Stern E, Silversweig DA. *Defining the neurocircuitry of borderline personality disorder: functional neuroimaging approaches*. Dev Psychopathol 2005;17:1197-206.
- ²³ Hariri AR, Bookheimer SY, Mazziotta JC. *Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system*. Neuroreport 2000;11:43-8.
- ²⁴ Linehan MM. *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*. New York: Guilford 1993.
- ²⁵ Brown KW, Ryan RM. *The benefits of being present: mindfulness and its role in psychological well-being*. J Pers Soc Psychol 2003;84:822-48.
- ²⁶ Stone MH. *Management of borderline personality disorder: a review of psychotherapeutic approaches*. World Psychiatry 2006;5:15-20.
- ²⁷ Paris J. *Borderline personality disorder*. CMAJ 2005;172:1579-83.