

Vicende vissute: un medico racconta!

Real life experiences: a doctor's account!

Summary

The psychiatrist is often required to intervene in situations where difficulties are not determined by the severity of clinical symptomatology per se, but rather, more generally, by the complexity of the psychopathological picture that may engender difficulties for diagnostic framing, which may not always be shared by diagnosticians. Such diagnostic difficulty determines

a further complication, i.e., the identification of the most appropriate drug treatment, especially where there is a lack of guidelines or where there is comorbidity between the various DSM-IV axes, as for example, between personality or organic disorders.

A brief description of clinical cases taken from everyday outpatient practice may provide hints for discussion and suggest common etiopathogenetic hypotheses for apparently distant conditions.

L. Moretti

Dipartimento Salute Mentale, Asl 5 Spezzino

Key words

Aggressiveness • Suspiciousness • Mixed state • Dyscontrol • Prader-Willi syndrome • Aripiprazole

Numerose sono le situazioni che nella pratica quotidiana mettono in difficoltà il clinico: spesso la sintomatologia, pur risultando grave e determinando un notevole impatto sulla vita del paziente, non soddisfa pienamente i criteri necessari per una diagnosi secondo manuale od ancora le cause che conducono il paziente all'attenzione del terapeuta sono rappresentate da disturbi comportamentali legati a cause organiche quali le patologie degenerative o le demenze piuttosto che ad una patologia psichiatrica. Ne consegue che il medico spesso si trova a dover rispondere alle esigenze del paziente sebbene non sia certa nemmeno la sua competenza di intervento. Consapevole che il suo operato sarà facilmente sottoposto a critica, il terapeuta sceglie allora di intervenire secondo le proprie esperienze anche a costo di utilizzare terapie fuori indicazione, off label. Ecco spiegato allora il largo ricorso ai neurolettici atipici in svariate situazioni che non siano la schizofrenia o l'eccitamento maniaco. E se l'utilizzo risulta ben documentato dalla letteratura scientifica nelle varie fasi del disturbo bipolare, controversa sebbene di frequente riscontro, rimane la prescrizione nel caso di aggressività, disturbi comportamentali o ansia.

Appare comunque superficiale effettuare una scelta terapeutica solo sulla base di esperienze personali non sostenute da un forte razionale scientifico. Un comportamento più corretto potrebbe derivare dall'identificazione di cluster sintomatologici presenti, trasversalmente, in patologie differenti. Cluster sostenuti da medesimi meccanismi etiopatogenetici: l'aggressività, l'interpretatività, il discontrollo potrebbero risultare così dimensioni autonome all'interno di sindromi ben più complesse e di conseguenza possibili autonomi obiettivi terapeutici.

Ecco che allora la scelta terapeutica in situazioni dove la sintomatologia appare importante ma la diagnosi psichiatrica ancora non soddisfacente, non sarebbe più demandata al singolo professionista ma sostenuta da un razionale, da un ragionamento scientifico.

Discutere quindi di situazioni dove il trattamento appare off label risulta essere una necessità di confronto ad oggi sottovalutata.

Sottovalutata visto che ad oggi esiste in letteratura esclusivamente un pro-

Corrispondenza

Leonardo Moretti, Dipartimento Salute Mentale, Asl 5 Spezzino La Spezia, Italia • Tel. 39 333 05338 • 0187 716010 • E-mail: pisa63@interfree.it.

gramma di monitoraggio dell'utilizzo dei neurolettici fuori indicazione (*Efficacy and Comparative Effectiveness of Off-Label Use of Atypical Antipsychotics*, voluto dall'agenzia statunitense AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality) per studiare l'utilizzo degli atipici nella demenza e nell'agitazione dell'anziano, piuttosto che nel disturbo ossessivo compulsivo o nei disturbi di personalità.

E.M.

È una donna di 44 anni di età. Non è sposata né fidanzata, non ha figli, vive con la madre e la sorella. Non lavora. Frequenta un centro diurno.

È affetta da Sindrome di Prader Willi, una rara sindrome genetica determinata da una microdelezione cromosomica. I neonati affetti dal disturbo soffrono di uno scarso tono muscolare (ipotonia) che si riduce solo in età adolescenziale. È spesso presente un ritardo mentale da lieve a medio con disturbi dell'apprendimento. Tra i 2 o 4 anni di età molti di loro sviluppano un appetito insaziabile, a causa di un'anomalia ipotalamica. Allo stesso tempo, la malattia è causa di una disfunzione nel metabolismo, che riduce notevolmente la capacità dell'organismo di bruciare le calorie assunte con i nutrienti, determinando così un notevole incremento ponderale. I maggiori problemi associabili alla sindrome sono tratti ossessivo-compulsivi (spesso questi pazienti sono infatti definiti "testardi") ed alterazioni comportamentali caratterizzate da accessi di collera e violente escandescenze.

E.M. viene accompagnata in ambulatorio c/o il Distretto territoriale dalla madre che ha richiesto una visita urgente: la figlia ha mostrato un netto peggioramento delle condizioni psicopatologiche. La paziente, chiaramente affetta da un ritardo mentale, appare agitata, irrequieta, il tono di voce è molto alto e l'eloquio risulta accelerato. La madre riferisce che la paziente è già sottoposta a terapia psicofarmacologica da circa dieci anni per un graduale peggioramento dello stato di salute. E.M. si è infatti trasformata da ragazza dolce ed affettuosa qual era in età adolescenziale in una donna irritabile con violenti eccessi collerici immotivati. Per un lungo periodo di tempo è stata trattata con neurolettici di prima generazione con un discreto controllo dei disturbi comportamentali ma con un peggioramento della condotta alimentare con conseguente incremento ponderale (E.M. pesa 98 kg ed è alta 153 cm). Quattro anni fa circa la paziente ha presentato un peggioramento dell'aggressività, nonostante la

cura le fosse somministrata con regolarità dalla madre. È stata modificata la terapia introducendo dapprima carbamazepina (fino alla dose di 800 mg/die) e successivamente sospendendo il NTL di prima generazione e introducendo il risperidone, titolato gradualmente fino alla dose di 8 mg/die in due somministrazioni quotidiane (*switch* graduale). Successivamente, verosimilmente a causa della persistenza dell'aggressività e dell'iperfagia, la carbamazepina è stata sostituita con topiramato (300 mg/die) mantenendo l'associazione con risperidone.

La situazione è precipitata sei mesi prima della visita da me effettuata: E.M. è improvvisamente esplosa in un atto violento nei confronti di un'altra passeggera dello scuolabus che ogni giorno l'accompagna al centro diurno. Colpa della ragazza sarebbe stata quella di avvicinarsi all'autista di cui E.M. si definisce innamorata. Da quel momento l'aggressività della paziente risulta fuori controllo con esplosioni frequentissime. La notte E.M. si sveglia e, affacciata alla finestra della camera, urla per ore ed ore, inveendo nei confronti della compagna con cui ha avuto lo scontro. Anche durante il giorno la situazione appare critica tanto che la paziente è stata allontanata dal centro. A nulla sono serviti i numerosi tentativi della madre di calmarla, né l'introduzione di benzodiazepine su consiglio del medico di famiglia. La terapia è stata ridotta per la "sensazione che peggiorasse" il quadro.

Al momento del primo incontro il pensiero di E.M. appare prevalentemente polarizzato su tale situazione ed emerge la presenza di fenomeni dispercettivi uditivi: la notte la paziente risponderebbe infatti a voci che l'offendono e soprattutto la deridono per essersi fatta "portare via il fidanzato".

Viene introdotto aripiprazolo 5 mg, mantenendo una bassa dose di risperidone (2 mg/die).

In seconda giornata la madre riferisce che E.M. ha trascorso "una notte tranquilla, la prima dopo tanti mesi!" e "non ha dormito tutta la notte ma non si è alzata e soprattutto non ha urlato".

Tale situazione idilliaca prosegue nei giorni successivi tanto che a distanza di due settimane si completa lo *switch* eliminando completamente il risperidone.

Il benessere ottenuto risulta stabile tanto che a distanza di sei mesi non si sono verificate ricadute. E.M. non lamenta dispercuzioni; non è più presente la disforia e l'umore appare sereno. Viene quindi deciso di mantenere la terapia con aripiprazolo 5 mg, visto anche il maggior controllo sull'alimentazione. E.M. è tornata ad essere la ragazza dolce di tanti anni fa.

K.N.

È una donna di 56 anni di età. È coniugata. Vive con il marito e la figlia di 23 anni. Lavora come cuoca in un'attività artigianale di pasta fresca.

Giunge in ambulatorio quattro anni fa circa su insistenza dei familiari che la accompagnano, asserendo *"di non farcela più a sopportarla"*.

Il coniuge, che la conosce da quando ragazza frequentava le scuole superiori, la descrive come emotivamente instabile ed estremamente sospettosa e diffidente.

Circa 10 anni fa K.N. si è sottoposta ad una serie di colloqui psicologici lamentando un umore depresso in conseguenza a frequenti discussioni con le colleghe di lavoro. Il marito ricorda come le discussioni fossero la maggior parte delle volte scatenate proprio dalla moglie senza che le colleghe *"aprissero bocca"*. K.N. ed il marito sono concordi nel ricordare come il quadro sintomatologico si risolse rapidamente una volta intrapresa terapia con citalopram dopo essersi consigliati con il curante di allora (medico generalista) che interpretò il malessere come un *"lieve esaurimento"*. La terapia fu sospesa dopo due mesi in assenza di effetti collaterali di rilievo.

La stessa K.N. riferisce tuttavia come negli anni sia perdurata una notevole tendenza ad interpretare eventi, situazioni, colloqui e frasi come negativi e minacciosi e comunque riferiti a lei *"anche quando non era proprio il caso"*. Il marito aggiunge inoltre come K.N., in certi periodi, passasse rapidamente *"dal pianto al riso per un nonnulla"* e come improvvisamente scoppiassero delle violente liti di cui a distanza di poche ore la moglie sembrava non conservare memoria.

Nei mesi precedenti il nostro primo colloquio K.N. ricorda di aver avuto una *"violenta discussione"* con la commessa di un negozio di scarpe dove aveva intenzione di fare acquisti e che solo l'intervento della figlia, non ancora maggiorenne, avesse scongiurato che la lite verbale si trasformasse in un'aggressione fisica. La paziente aveva quindi accettato di incontrare uno specialista che *"valutato il discontrollo"* aveva intrapreso un trattamento con olanzapina (10 mg/die). Tale terapia risolse rapidamente il problema dell'aggressività ma K.N. mostrò un notevole incremento ponderale (più di 8 kg in due mesi) ed una decisa riduzione della cura e dell'igiene personale tanto da essere più volte ripresa sul posto di lavoro. Scomparsa l'interpretatività e l'aggressività la paziente si mostrava piuttosto apatica ed abulica e *"trascorrevva lunghe ore sul divano trascurando i suoi doveri"*. I fa-

miliari preoccupati dei cambiamenti avevano quindi deciso di insistere per *"sentire un altro parere"*.

Visti gli effetti non desiderati fu deciso di modificare la terapia inserendo aripiprazolo (7,5 mg/die) e sospendendo olanzapina gradualmente. La dose di aripiprazolo fu rapidamente aumentata a 15 mg/die visto il ripresentarsi di una certa aggressività mista ad eccessiva sospettosità. Negli anni numerosi sono stati i tentativi di ridurre e di interrompere la terapia con pressoché immediata ricomparsa della sintomatologia.

Riferendosi ai quattro anni di terapia effettuata K.N. asserisce di *"essere proprio contenta e di essere stata proprio bene senza quella tensione"*. I risultati ottenuti vengono sottolineati dal marito e dalla figlia: *"siamo rinati! Oramai non sapevamo come andare avanti!"*.

Discussione

È evidente che le situazioni cliniche descritte, inquadabili come *disturbo mentale secondario ad altra condizione di interesse medico* nel primo caso e *stato misto attenuato* (che si innesta su una personalità caratterizzata da tratti paranoidei, in assenza di criteri per un disturbo di asse II del DSM-IV) nel secondo, rappresentano condizioni cliniche fortemente dissimili l'una dall'altra. Parimenti evidente risulta come un eventuale trattamento farmacologico non sia facilmente condivisibile visto che di per sé non risultano soddisfatti neanche i criteri per una diagnosi secondo manuale.

Tuttavia, è evidente come alla base delle alterazioni sintomatologiche presenti in ambedue i casi clinici riportati vi sia un interessamento del sistema dopaminergico.

I neuroni dopaminergici hanno origine dal mesencefalo. Dalla substantia nigra proiettano ai gangli della base attraverso la via nigrostriatale, influenzando le attività motorie (sistema extrapiramidale), mentre dall'area tegmentale ventrale hanno origine le vie mesolimbiche e mesocorticali confluenti nel sistema limbico. Proprio il sistema limbico, di cui fanno parte il giro cingolato, l'orbitofrontale, l'ippocampo, l'ipotalamo, il talamo, l'amigdala, la corteccia temporale, controlla le emozioni ed i comportamenti quali appunto l'aggressività e l'esplosività.

Appare così comprensibile come allora sia nel caso di E.M. che nel caso di K.N. si sia ricorso ai neurolettici per controllare comportamenti caratterizzati da perdita di controllo ed aggressività piuttosto che sospettosità eccessiva se non interpretatività vera e propria.

E sulla base del particolare meccanismo d'azione appare comprensibile come l'intervento si sia basato sull'utilizzo di aripiprazolo vista la necessità di ridurre simultaneamente la dopamina nella via dopaminergica mesolimbica per trattare i sintomi produttivi e contemporaneamente aumentare la dopamina nella via dopaminergica mesocorticale per evitare i disturbi cognitivi farmaco-indotti. Aripiprazolo risulta infatti essere diverso da tutti gli altri neurolettici atipici: è infatti l'unico¹ agonista parziale dei recettori dopaminergici^{2,3}. Agonista parziale significa che aripiprazolo ha un'attività D2 antagonista in condizioni di iper-dopaminergia che è probabilmente associata al controllo dei sintomi psicotici positivi, mentre ha attività D2 agonista in condizioni di ipo-dopaminergia, attività che è probabilmente responsabile del miglioramento dei sintomi negativi e cognitivi, ed è probabilmente in grado di minimizzare i sintomi extrapiramidali (EPS) e le modificazioni della prolattinemia. Si ritiene che l'attività di agonismo parziale a livello dei recettori D2 stabilizzi il sistema dopaminergico evitando di incorrere in una situazione di ipodopaminergia che può limitare la tollerabilità degli attuali antipsicotici^{4,5}. Aripiprazolo è anche un potente agonista parziale a livello dei recettori serotoninergici 5-HT1A⁶ ed un antagonista a livello del recettore 5HT2A. L'agonismo parziale sui 5-HT1A è stato legato all'azione ansiolitica⁷ e può anche essere associato al miglioramento della sintomatologia depressiva, cognitiva e negativa riscontrabile nei pazienti^{8,9}, con il miglioramento della sfera cognitiva, nonché con il controllo dell'agitazione e dell'aggressività^{10,11}.

La scelta terapeutica effettuata nella gestione dei nostri pazienti E.M. e K.N. tiene conto anche di un altro vantaggio riscontrabile con aripiprazolo: il benevolo profilo di effetti collaterali che ci possiamo attendere. Estremamente importante appare infatti la *safety* del trattamento visto l'utilizzo in indicazioni limite.

Particolarmente basso appare infatti il rischio che si verificano effetti extrapiramidali quali acatisia, distonie e discinesie tardive¹². Ma particolarmente basso appare anche il rischio che si sviluppino effetti metabolici (variazioni importanti del peso corporeo, variazioni della glicemia e della concentrazione plasmatica di colesterolo)¹³, né tantomeno variazioni elettrocardiografiche¹⁴ così frequenti durante trattamento con altre sostanze.

I risultati clinici ottenuti sembrano confermare la bontà di una scelta terapeutica che tenga conto sia dei meccanismi da cui origina il sintomo, sia del profilo farmacologico e degli effetti collaterali del farmaco.

Bibliografia

- De Montis GM, Devoto P, Gessa GL, Meloni D, Porcella A, Saba P, et al. *A Chronic imipramine reduces (3H)SCH 23390 binding and DA-sensitive adenylate cyclase in the limbic system*. Eur J Pharmacol 1989;167:299-303.
- Dziedzicka-Wasylewska M, Rogoz R, Klimek V, Maj J. *Repeated administration of antidepressant drugs affect levels of mRNA coding for D1 and D2 dopamine receptor in the rat brain*. J Neural Transm 1997;104:515-24.
- Starkstein SE. *Dysthymia in Parkinson's disease*. In: Licinio J, Prilipko L, Bolis CL, editors. *Dysthymia in neurological disorders*. Geneva: WHO 1997, pp. 83-5.
- Cabib S, Puglisi-Allegra S. *Stress, depression and the mesolimbic dopamine system*. Psychopharmacology Berl 1996;128:331-42.
- Deutch AY, Cameron DS. *Pharmacological characterization of dopamine systems in the nucleus accumbens core and shell*. Neuroscience 1992;46:49-56.
- Kalivas PW, Duffy P. *Selective activation of dopamine transmission in the shell of the nucleus accumbens by stress*. Brain Res 1995;675:325-8.
- King D, Zigmond MJ, Finlay JM. *Effects of dopamine depletion in the medial prefrontal cortex on the stress-induced increase in extracellular dopamine in the nucleus accumbens core and shell*. Neuroscience 1997;77:141-53.
- Tidey JW, Miczek KA. *Social defeat stress selectively alters mesocorticolimbic dopamine release: an in vivo microdialysis study*. Brain Res 1996;721:140-9.
- Inoue T, Tsuchiya K, Koyama T. *Regional changes in dopamine and serotonin activation with various intensity of physical and psychological stress in the rat brain*. Pharmacol Biochem Behav 1994;49:911-20.
- Jordan S, Kramer GL, Zukas PK, Petty F. *Previous stress increases in vivo biogenic amine response to swim stress*. Neurochem Res 1994;19:1521-5.
- Henry C, Guegant G, Cador M, Arnauld E, Arsaut J, Le-Moal M, et al. *Prenatal stress in rats facilitates amphetamine-induced sensitization and induces long-lasting changes in dopamine receptors in the nucleus accumbens*. Brain Res 1995;685:179-86.
- Alonso SJ, Navarro E, Rodriguez M. *Permanent dopaminergic alterations in the n. accumbens after prenatal stress*. Pharmacol Biochem Behav 1994;49:353-8.
- Henderson DC, Fan X, Copeland PM, Sharma B, Borba CP, Boxill R, et al. *Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients*. J Clin Psychopharmacol 2009;29:165-9.
- Pae CU. *A review of the safety and tolerability of aripiprazole*. Expert Opin Drug Saf 2009;8:373-86.