

## La gestione clinica delle sindromi catatoniche. Parte II: algoritmi terapeutici

### *Clinical management of catatonic syndromes. Part II: therapeutic algorithms*

N. Bartolommei, A. Callari, L. Lattanzi, M. Mauri

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Psichiatria, Università di Pisa; Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

### Summary

#### Aim

The authors present therapeutic algorithms for clinical management and treatment of the different catatonic clinical pictures based on the main published studies and their own clinical experience.

#### Materials and methods

A PubMed search was carried out using the key words catatonia treatment, antipsychotics, neuroleptic malignant syndrome, electroconvulsive therapy. The evidence from the literature was integrated with the authors' clinical experience.

#### Results

The authors from the School of Pisa offer a therapeutic algorithm for the management and treatment of the main catatonic syndromes in the light of the most recent literature and their clinical

experience gained over the years on a large number of cases. Although some recent case reports suggest new therapeutic perspectives, the mainstay of treatment of catatonia, regardless of underlying aetiology, is today based on the administration of high-dose benzodiazepines (BDZ) and electroconvulsive therapy (ECT). ECT, given its good efficacy and safety profile, is the first-line treatment in malignant catatonia/NMS and, more generally, should be used after a trial with BDZ fails.

#### Conclusions

The timely treatment with BDZ and ECT is fundamental to prevent the risk of onset of serious somatic complications and to reduce the mortality associated with catatonic syndromes, and especially its malignant variant (NMS).

#### Key words

Catatonia • Antipsychotics • Neuroleptic malignant syndrome • Electroconvulsive therapy

### Algoritmi terapeutici

Il trattamento di prima scelta per la catatonia è rappresentato dall'impiego delle benzodiazepine (BDZ) o della terapia elettroconvulsivante (TEC). La scelta tra questi due trattamenti dipende essenzialmente dall'urgenza e dalla gravità del quadro sintomatologico, dal sottotipo di catatonia, e, non ultimo, dalla disponibilità dei diversi trattamenti. Illustriamo di seguito il trattamento suggerito per ciascun sottotipo di catatonia<sup>1,2</sup>.

- *Catatonia maligna*: si consiglia l'immediata somministrazione di BDZ e contestualmente l'avvio delle procedure di preparazione del paziente alla TEC. Se con il trattamento con BDZ si ottiene un significativo miglioramento clinico nelle prime 24-48 ore, allora si può decidere di proseguire con questo tipo di trattamento procrastinando l'eventuale inizio di un ciclo di TEC. Se invece non si ravvisa alcun miglioramento o iniziano a comparire complicanze somatiche, deve essere iniziata con urgenza la TEC.
- *Catatonia inibita ed eccitata*: è indicato il trattamento

con BDZ, in genere lorazepam, ad alti dosaggi. Nessun trial randomizzato ha comparato l'efficacia delle BDZ vs. TEC per la catatonia acuta. Studi prospettici open-label, case series e studi retrospettivi suggeriscono che le BDZ, utilizzate da sole od in sequenza con la TEC, sono efficaci in circa il 60-80% dei pazienti catatonici.

### Catatonia maligna

In questo caso la TEC rappresenta invariabilmente il trattamento di prima scelta. Si consiglia pertanto di iniziare subito il trattamento con BDZ, parallelamente a ciò si attivano le procedure mediche e, quando è il caso, quelle burocratiche per ottenere il consenso informato per la TEC. Una mancata risposta alle BDZ nelle prime 24-48 h è in genere predittiva della necessità di impiego della TEC e quindi in questi casi è consigliabile procedere immediatamente con la prima seduta di TEC. Alcune review di case report hanno messo in luce che la mortalità per forme rapidamente ingravescenti di catatonia maligna

#### Correspondence

Antonio Callari, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Psichiatria, Università di Pisa, via Roma 67, 56126 Pisa, Italia  
• E-mail: antoncallari@libero.it

aumenta se non si inizia la TEC entro i primi 5 giorni dall'esordio dei sintomi<sup>3</sup>. Un'altra review di case report ha riportato una risposta alla TEC in 9 pazienti su 11 con catatonìa maligna (89%) e alle BDZ in 2 pazienti su 5 (40%)<sup>4</sup>. La stessa review inoltre rilevava che, nei casi più gravi, era opportuno praticare sessioni di TEC quotidiane, in particolare nel corso delle prime settimane.

## Sindrome maligna da neurolettici

Già nel 1934 Stauder<sup>5</sup> aveva descritto una particolare forma di catatonìa, caratterizzata da insorgenza acuta, rapida evoluzione e prognosi infausta che venne definita, per queste modalità di esordio e decorso, "maligna" o "letale". Negli anni successivi altri Autori svilupparono la descrizione di questa sindrome riportandone come segni distintivi la febbre elevata e le gravi alterazioni del sistema nervoso autonomo<sup>6-8</sup>. Delay et al.<sup>9</sup> descrissero per la prima volta la sindrome maligna da neurolettici (SMN) in occasione dei primi trial clinici sull'aloperidolo. Fin dappprincipio gli Autori misero in luce gli aspetti clinici ed evolutivi della SMN simili di fatto alla catatonìa maligna, dalla quale tuttavia si distingue per l'insorgenza a seguito dell'assunzione di neurolettici<sup>10-11</sup>. Il riconoscimento della SMN ha permesso di elaborare due differenti approcci terapeutici: la prima strategia di trattamento ha il suo razionale nel tentativo di regolazione della disfunzione dopaminergica (riscontrata da alcuni Autori in particolar modo a livello dei gangli della base e dei circuiti talamo-corticali) a cui si associano aspetti simili all'ipertermia maligna<sup>12-13</sup>.

In base a queste due differenti ipotesi eziopatogenetiche (risposta tossica al trattamento con antipsicotici<sup>14</sup> oppure variante clinica di catatonìa maligna<sup>13-15</sup>) sono stati elaborati due algoritmi terapeutici per il trattamento della SMN.

### Trattamento con dopaminoagonisti-miorilassanti

Questo approccio terapeutico considera la SMN come una risposta idiosincrasica al blocco della trasmissione dopaminergica che si verifica con l'utilizzo degli antipsicotici, sia tipici che atipici, e più in generale con l'impiego di farmaci che determinano una deplezione di dopamina come la tetrabenazina e l'alfa-metil tirosina. Inoltre lo stesso quadro sindromico può essere scatenato dalla brusca sospensione di dopaminoagonisti come la levodopa, la carbidopa e l'amantadina. Il concetto di SMN come sindrome che deriva da un blocco acuto della trasmissione dopaminergica ha permesso di elaborare la strategia terapeutica che si avvale di: Amantadina (dopaminoagonista presinaptico) alle dosi di 100 mg ripetuta 2-4 volte/die che riduce la temperatura corporea e risulta essere associato con minor frequenza all'insorgenza/

aggravamento dei sintomi psicotici rispetto altri farmaci dopaminergici<sup>16-17</sup>; Bromocriptina (dopaminoagonista postsinaptico) alle dosi di 5-45 mg/die, con una dose iniziale di 2,5 mg per os, 2-3 volte/die); Dantrolene sodico (miorilassante) al dosaggio di 100-200 mg/die in dosi frazionate, iniziando con 1-2,5 mg/kg di peso corporeo per e.v. Quando l'acidosi, la rigidità e la febbre si risolvono, il dantrolene viene somministrato alla dose di 1 mg/kg di peso ogni sei ore per 48 ore. Se continua il miglioramento, la dose viene ridotta a 1 mg/kg ogni 12 ore e poi 1 mg/kg/die per otto giorni di trattamento. Queste misure terapeutiche sono efficaci generalmente entro 48 ore.

La modalità di somministrazione di questi farmaci è in genere "in serie": il dantrolene è il primo a essere impiegato e, se non si riscontra una risposta terapeutica sufficiente entro due giorni, si impiegano in aggiunta la bromocriptina o l'amantadina. Se i risultati non sono ancora pienamente soddisfacenti, viene aggiunto il farmaco non utilizzato ai due sopramenzionati. Una risposta soddisfacente tuttavia, seguendo questo tipo di algoritmo terapeutico, può essere lenta e richiedere da diversi giorni a settimane. Per di più questo tipo di schema terapeutico non risulta molto maneggevole dal punto di vista clinico per il profilo di collateralità di questi farmaci, che descriviamo brevemente qui di seguito. La bromocriptina a dosi elevate può precipitare la fenomenica psicotica sottostante, nonché determinare ipotensione arteriosa e indurre emesi, con il rischio dello sviluppo di polmonite *ab ingestis*. Il dantrolene, somministrato ad alti dosaggi per periodi prolungati espone il paziente al rischio di danni epatici. A questi dati su un profilo di tollerabilità di per sé già non troppo vantaggioso, si associano altri dati presenti in letteratura circa le percentuali di successo relative ai singoli farmaci presentati in questo algoritmo terapeutico.

Davis et al.<sup>12</sup>, in un campione di pazienti affetti da SMN, hanno riportato una percentuale di miglioramento intorno al 63%, un caso di decesso e una recrudescenza della sintomatologia alla sospensione del farmaco in circa il 32% dei 19 pazienti trattati in monoterapia con amantadina.

Cinquanta pazienti del campione hanno ricevuto bromocriptina in monoterapia ed è stata riportata in questo sottogruppo una efficacia del 94% (che scendeva all'88% se il farmaco veniva impiegato in combinazione). Nel sottogruppo trattato con bromocriptina in monoterapia la mortalità si riduceva del 50%; ciononostante, il 20% di questo sottogruppo andava incontro a un peggioramento alla sospensione del farmaco. Sempre nello studio di Davis et al.<sup>12</sup> il dantrolene si è rivelato efficace in 41 di 50 pazienti con SMN. Nonostante alcuni pazienti rispondano rapidamente e totalmente al dantrolene o alla combinazione dantrolene-bromocriptina, nella stragrande maggioranza dei casi si assiste a una modesta o tutt'al più buona risposta in tempi non rapidissimi, che in genere variano dai 2 agli 8 giorni; il 15% dei pazienti che

segue questa tipologia di trattamento inoltre va incontro a una ricaduta della sintomatologia dopo la sospensione, in più, una percentuale da non sottovalutare che oscilla dal 2 al 10%, va incontro *ad exitus*.

In letteratura sono riportati anche case report che descrivono pazienti con SMN/CM *responders* a trattamenti non ritenuti standard come levodopa, dopamina, calcio-antagonisti, corticosteroidi e antipsicotici atipici. Si tratta tuttavia di risposte parziali o ritardate e, considerate le percentuali di risposta alle BDZ e della TEC, il loro uso è per lo più limitato ai centri di ricerca e non è destinato a rientrare nella pratica clinica quotidiana. L'uso di farmaci anticolinergici (nell'ipotesi di una forma maligna di Parkinsonismo) non è raccomandato, in quanto questi farmaci bloccano la sudorazione, ostacolano la riduzione dell'iperpiressia e possono indurre un *delirium* febbrile. Per quanto concerne il sistema dopaminergico, la nostra esperienza suggerisce l'efficacia dell'apomorfina sottocutanea, agonista dopaminergico non selettivo, nei casi refrattari alla TEC e in cui non è possibile la somministrazione di una terapia per os<sup>18</sup>.

### Trattamento con BDZ e TEC

Le BDZ sono la classe di farmaci più comunemente utilizzata in pazienti catatonici nelle prime fasi di trat-

tamento. I dati presenti in letteratura forniscono tassi di efficacia che si collocano intorno al 70% e che salgono fino al 79% quando la molecola impiegata è il lorazepam<sup>4 19-21</sup>. Alcune review<sup>22 23</sup> riportano una risposta completa nell'arco di 24-48 ore; in particolar modo gli Autori sottolineano che febbre e rigidità sono i primi sintomi a scomparire. Anche la TEC si è dimostrata efficace nel trattamento della SMN<sup>24 25-28</sup>. Per quanto concerne i tassi di risposta alla TEC Mann et al.<sup>24</sup> hanno riportato, su una casistica di 27 pazienti affetti da SMN, l'85% di risposta alla TEC entro due giorni con una significativa riduzione dei sintomi in tre giorni. Troller e Sachdev<sup>28</sup>, sempre in pazienti con SMN trattati con TEC, hanno riportato tassi di remissione completa del 63%, a cui si aggiungeva un ulteriore 28% (complessivamente il 91%), che andava incontro a un recupero parziale (Tab. I).

### Catonia inibita ed eccitata

Secondo la nostra esperienza clinica, ma anche in base agli studi open-label e ai case *series* riportati in letteratura, il trattamento iniziale è quello con BDZ; in particolare il lorazepam è il farmaco più frequentemente utilizzato, nonostante alcuni case report riportino risposte positive con diazepam, clonazepam, oxazepam, midazolam<sup>21 29-31</sup>. Una review di un totale di 104 episodi

#### TABELLA I.

Confronto tra i due principali approcci terapeutici nel trattamento della SMN/CM: dopaminoagonista-miorilassante e BDZ-TEC. *Comparison between the two main therapeutic approaches in the treatment of NMS/MC: dopamine agonist-muscle relaxant and BDZ-ECT.*

Trattamento con dopaminoagonisti (DAA)-miorilassanti	Trattamento con BDZ-TEC
<p><i>Vantaggi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Più studiato</li> <li>• Quando il dantrolene esercita il suo effetto questo è immediato e l'ipertermia migliora rapidamente</li> </ul>	<p><i>Vantaggi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le BDZ sono farmaci di semplice utilizzo, di uso comune, più sicuri rispetto ad altri</li> <li>• In caso di TEC, il trattamento della condizione primitiva (es. disturbo dell'umore), nella maggior parte dei casi non deve essere sospeso</li> <li>• TEC e BDZ, se efficaci, possono essere continuati nel periodo di mantenimento per prevenire le ricadute</li> <li>• Se la TEC è somministrata come trattamento di prima linea, in particolare entro 5 giorni dall'insorgenza della sindrome, il rischio di mortalità si riduce drasticamente</li> </ul>
<p><i>Svantaggi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il trattamento del disturbo primitivo (psichiatrico o somatico) generalmente deve essere interrotto</li> <li>• Uso rischioso nel paziente psicotico grave (DAA) o con disfunzione epatica (dantrolene)</li> <li>• Dosaggio e combinazione di ciascun farmaco da valutare caso per caso</li> <li>• Il 5-15% dei pazienti hanno una ricaduta alla sospensione del trattamento; il dantrolene non può essere somministrato a lungo (epatotossicità)</li> </ul>	<p><i>Svantaggi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La TEC richiede attrezzature specializzate e personale qualificato per la sua somministrazione</li> <li>• Necessità di un consenso informato scritto</li> <li>• Gli effetti della TEC sulle funzioni cognitive dei pazienti con SMN è sostanzialmente sconosciuto</li> </ul>

catatonici trattati con BDZ in monoterapia riportava la remissione nel 70% dei casi (e nel 79% di quei 72 episodi trattati con lorazepam)<sup>4</sup>. Anche altre review riportano simili percentuali di risposta alla monoterapia con lorazepam che in conclusione oscillano tra il 60 e l'80%<sup>32-34</sup>. Nonostante l'amobarbital sia risultato più efficace del placebo in un trial randomizzato<sup>35</sup> la maggior parte degli Autori considera le BDZ come il farmaco di prima scelta per il trattamento della catatonìa anche perché, a parità di efficacia, sono di più facile maneggevolezza e più sicure dei barbiturici. La loro sicurezza è inoltre ulteriormente garantita, in caso di sovradosaggio, dalla disponibilità dell'antagonista flumazenil. Per quei pazienti catatonici che non rispondono al trattamento con le BDZ, il trattamento di scelta è rappresentato dalla TEC. La TEC è inoltre l'opzione terapeutica più valida se la catatonìa è associata a un disturbo dell'umore, oppure in quei casi in cui è necessario ottenere una risposta nel più breve tempo possibile. In base ai risultati degli studi retrospettivi, e ai *case series*, circa il 60% dei pazienti catatonici ottengono la remissione clinica dopo un ciclo di TEC, inclusi quelli che non avevano risposto alle BDZ<sup>4 36 37</sup>.

### Benzodiazepine

Le BDZ rappresentano una classe di farmaci sicura e ben tollerata nel trattamento della catatonìa; tra l'altro le dosi utilizzate in questa sindrome, superiori a quelle comunemente utilizzate per la terapia di altre forme morbose, non sembrano associarsi a un maggior rischio di depressione respiratoria, come invece è osservabile negli adulti sani. È tuttavia opportuno che il clinico valuti con la dovuta attenzione la concomitante assunzione di farmaci che potrebbero potenziare la sedazione o indurre depressione respiratoria, come ad esempio gli oppiacei. Un attento monitoraggio delle condizioni generali del paziente in corso di trattamento è comunque sempre necessario: ad esempio, nella fase del miglioramento clinico, quando inizia la mobilitazione spontanea, la comparsa di incoordinazione motoria – legata al trattamento con alti dosaggi di BDZ – può essere predittiva del rischio di cadute, soprattutto i pazienti più anziani<sup>38</sup>.

Le modalità di somministrazione di questi farmaci sono molteplici: per via orale, intramuscolare o endovenosa (e.v.). Tuttavia la formulazione e.v. è da preferire per assicurare un rapido e completo assorbimento nonché la maggior aderenza al trattamento; in più, la reperibilità e il mantenimento di un accesso venoso consentono di idratare questi pazienti che, nella fase di miglioramento, possono passare alla formulazione orale. Il lorazepam è il farmaco più frequentemente utilizzato; la dose iniziale è quella di 1-2 mg, ripetuto per 3-4 volte nell'arco della giornata. Di solito si effettuano incrementi della dose giornaliera di 3-4 mg ogni 1-2 giorni, a seconda della gravità del

quadro clinico, della risposta terapeutica e della eventuale comparsa di effetti collaterali. Dosi da 6 fino a 21 mg sono comunemente riportate come efficaci per la maggior parte dei pazienti, ma talora può essere necessario aumentare la dose giornaliera fino a 30 mg/die<sup>39</sup>.

Per i pazienti affetti da catatonìa eccitata la posologia è aumentata molto più rapidamente e dosi di 1-2 mg di lorazepam e.v. sono somministrate a intervalli più frequenti, fino al raggiungimento della sedazione; in particolare per i pazienti con febbre, ipertensione, tachicardia e tachipnea, è possibile somministrare 1-2 mg di lorazepam in bolo, fino a una dose massima di 6 mg ogni 2 ore.

Un approccio terapeutico meno aggressivo è necessario per quei pazienti a rischio di compromissione cardiopolmonare o eccessiva sedazione (ad esempio i pazienti anziani, obesi, disidratati o defedati, i pazienti con patologie cardiocircolatorie o polmonari, i pazienti in trattamento con analgesici oppiacei). Per questo sottogruppo di pazienti alcuni Autori consigliano di ridurre la dose iniziale a 0,5 mg di lorazepam da ripetere fino tre volte al giorno con un più attento monitoraggio dei parametri vitali<sup>20 40</sup>. Di fondamentale importanza diagnostica risulta essere il *Lorazepam challenge test*, che si caratterizza per l'infusione endovenosa in bolo di 1 mg di lorazepam. Una risposta favorevole, con una temporanea, parziale risoluzione dei sintomi motori, di solito entro 5-10 minuti, è fortemente suggestiva di catatonìa<sup>34 39</sup>. Se invece dopo l'infusione non si assiste ad alcuna modificazione del quadro sintomatologico ma il paziente rimane cosciente e i parametri vitali risultano stabili, si può ripetere una seconda somministrazione di 1 mg lorazepam e.v., seguita da un'ulteriore periodo di osservazione dei sintomi psicopatologici della durata di 5-10 minuti. La mancata modificazione del quadro sintomatologico (evenienza che ha luogo tra l'altro in circa il 20% o più dei pazienti catatonici) non è sufficiente a escludere a priori la diagnosi di catatonìa. Il 90% dei pazienti che mostra una risposta positiva al *challenge test*, presenta poi una sensibile riduzione dei sintomi catatonici durante il trattamento continuativo con lorazepam, di solito con dosaggi giornalieri molto più elevati rispetto a quelli prescritti nei disturbi d'ansia<sup>41-43</sup>. Alcuni Autori suggeriscono di continuare con dosi di BDZ via via maggiori anche in caso di fallimento del *challenge test*<sup>44 45</sup>. Se dopo 48 ore di trattamento con BDZ non si assiste ad alcun tipo di risposta terapeutica sarebbe opportuno iniziare quanto prima la TEC, con la possibilità di applicazioni quotidiane durante la prima settimana, in particolare nei casi di CM/SMN<sup>36</sup>. La durata del trattamento con BDZ necessaria per ottenere la remissione è generalmente di 4-10 giorni. Dopo la risposta iniziale questi farmaci vengono assunti alla dose efficace per altri 3-6 mesi e successivamente ridotti lentamente ed eventualmente sospesi, anche se in certi casi può rendersi necessario un trattamento più lungo<sup>46</sup>.

*Fattori clinici associati alla risposta alle BDZ:* La probabilità di risposta al trattamento con BDZ sembra maggiore nei pazienti con una significativa riduzione dei sintomi catatonici dopo la prima dose di lorazepam o altre BDZ (positività del *challenge test*)<sup>3</sup>. La risposta migliore alle BDZ sembra inoltre verificarsi negli stati catatonici acuti, in particolare quelli di tipo stuporoso, associati a un disturbo dell'umore, mentre le percentuali sono significativamente minori (20-30%) nei pazienti schizofrenici con catatonìa di lunga durata, di 4 anni o più<sup>41</sup>. Anche i pazienti con diagnosi di catatonìa secondaria a una condizione medica generale rispondono meglio al lorazepam rispetto ai pazienti con diagnosi di schizofrenia catatonica. L'età, il sesso e il numero dei sintomi catatonici non sembrano predire la risposta alle BDZ, mentre i dati in letteratura sono contraddittori per quanto riguarda la relazione tra durata o caratteristiche dei sintomi catatonici e risposta al trattamento con BDZ. Se i risultati di Ungvari et al.<sup>47</sup> e Narayanaswamy et al.<sup>48</sup> confermano l'associazione tra lunga durata di malattia e scarsa o assente risposta al trattamento con BDZ, per altri Autori<sup>16</sup> una lunga persistenza dei sintomi catatonici prima dell'inizio della terapia è associata solamente a una più lenta risposta terapeutica alle BDZ. Narayanaswamy et al.<sup>48</sup> inoltre hanno osservato l'associazione tra presenza di flessibilità cerea e risposta positiva al lorazepam, mentre caratteristiche quali mutismo e sintomi di I rango (in particolare fenomeni di passività e voci dialoganti) sono considerati dagli Autori predittivi di non-risposta al lorazepam.

### **Terapia elettroconvulsivante**

Indicazioni assolute per il trattamento elettroconvulsivante sono la catatonìa maligna, la SMN, i casi di catatonìa refrattari al lorazepam e il sottotipo eccitato-confuso<sup>49</sup>. In particolare, in caso di forme "maligne" con febbre elevata, la maggiore probabilità di risposta si ottiene iniziando un ciclo di TEC nei primi 5 giorni di ricovero ospedaliero<sup>6,24</sup>. Per la catatonìa eccitata e per la catatonìa rallentata invece, considerato le alti percentuali di risposta positiva e la minor gravità del quadro clinico rispetto alle forme maligne, è preferibile iniziare con il *challenge test* per il lorazepam e, solo in caso di fallimento, procedere a un ciclo di TEC. Generalmente si effettuano due/tre sedute di TEC per settimana, a giorni alterni. Ciononostante, i pazienti più gravi (stupor catatonico a rischio di gravi complicanze somatiche; catatonìa maligna; sottotipo eccitato-confuso con una grave componente di aggressività/impulsività) possono essere inizialmente sottoposti a sedute di TEC quotidiane, fino a una riduzione significativa della sintomatologia (che si ottiene generalmente dopo 2-5 sedute), per poi riprendere il trattamento con frequenza usuale. Pur non esistendo procedure standardizzate per effettuare la TEC, la

nostra esperienza suggerisce l'impiego di elettrodi posizionati bilateralmente, con induzione di brevi impulsi di corrente. Le conoscenze attuali suggeriscono di trattare i pazienti catatonici con energie iniziali stimate a metà dell'età del paziente<sup>43</sup>; per esempio un paziente di 40 anni, inizierà con il 20% del massimo del dispositivo, uno di 60 anni con il 30%, e così via. Queste linee-guida sono per i dispositivi prodotti negli Stati Uniti, calibrati per garantire 100 mc con le impostazioni al massimo. Opportuni aggiustamenti sono necessari per i dispositivi impostati con un livello di energia doppia. In alcuni casi, se l'efficacia della convulsione risulta essere significativamente compromessa dall'aumento della soglia convulsiva indotta dalle BDZ, può essere somministrato, a scopo antagonista, il flumazenil (0,5 mg e.v.). Case report presenti in letteratura descrivono pazienti catatonici che rispondono alla TEC in associazione al lorazepam<sup>50,51</sup>. La decisione di continuare la somministrazione di una BDZ durante l'esecuzione della TEC dipende di solito dalla risposta iniziale del paziente al farmaco e dalla misura in cui la BDZ può interferire con l'efficacia della TEC, anche dopo le eventuali modifiche posologiche apportate. In generale, i pazienti con risposta incompleta al lorazepam continuano ad assumere il farmaco durante la TEC per mantenere comunque il parziale effetto terapeutico raggiunto. Nella nostra esperienza il trattamento con BDZ, anche se non del tutto efficace in prima battuta, viene proseguito durante il ciclo di TEC per scongiurare il rischio di un peggioramento della sintomatologia che può aver luogo soprattutto negli intervalli tra una seduta di TEC e l'altra. Se il quadro si risolve nel giro di due o tre sedute di TEC, i familiari spesso esprimono il desiderio di interrompere il trattamento; tuttavia deve essere correttamente precisato che un'interruzione prematura, prima della fine di un ciclo di almeno sei applicazioni, si associa con elevata frequenza al rischio di ricaduta. Per ciò che attiene la durata della TEC, la maggior parte dei pazienti risponde completamente a 6-12 sedute, anche se in certi casi possono essere necessarie 20 o più sedute<sup>1</sup>; Pontikes e Dinwiddie<sup>52</sup> hanno descritto un paziente con catatonìa ricorrente sottoposto con beneficio a cicli ripetuti di TEC di mantenimento.

La maggior parte delle sindromi catatoniche sono secondarie a un disturbo bipolare o dello spettro psicotico: se la TEC ha un effetto positivo, in tempi rapidi, sul corteo dei sintomi psicomotori, la sua prosecuzione risulterà di solito efficace anche per la risoluzione del disturbo dell'umore o psicotico primitivo<sup>53,54</sup>. Molte domande poi vengono spesso sollevate circa la sicurezza della TEC in pazienti con una comorbidità internistica, che può essere associata alla sindrome catatonica o costituire di per sé la condizione primaria sottostante. A questo proposito è utile sottolineare che, con le moderne procedure affidate alle mani di operatori esperti, la

TEC è molto sicura anche in pazienti compromessi dal punto di vista medico generale, negli anziani e in tutto il periodo della gravidanza<sup>1 51 53</sup>. In particolare, nelle pazienti al secondo e terzo trimestre, la TEC è sicura e rappresenta il trattamento preferenziale, quando è necessario ottenere un beneficio rapido o quando i farmaci non sono tollerati o risultano inefficaci o controindicati per la salute del feto<sup>1 53</sup>. Alcune patologie mediche generali limitano l'uso di BDZ od altri farmaci: ciò non avviene per la TEC, che risulta ancora il trattamento preferenziale per l'intero spettro delle sindromi catatoniche, di qualsiasi gravità, nella più ampia gamma di pazienti e praticamente con qualsiasi comorbidità<sup>1 53-55</sup>. È opportuno aggiungere a tal proposito che nella nostra esperienza clinica anche i pazienti catatonici immobilizzati da tempo, portatori di inevitabili danni muscolari, e quindi potenzialmente a rischio di sviluppo di iperkaliemia qualora venisse utilizzata la succinilcolina come miorilassante, possono essere trattati con la TEC in condizioni di sicurezza utilizzando un rilassante muscolare non-depolarizzante come l'atracurium.

*Predittori di risposta:* Pur non essendo possibile ricavare dalla letteratura predittori certi<sup>56</sup>, sembra comunque che i pazienti catatonici acuti con disturbo dell'umore rispondano più favorevolmente alla TEC dei pazienti con schizofrenia; la TEC inoltre sembra scarsamente efficace nelle forme catatoniche croniche dei pazienti schizofrenici. Raveendranathan et al.<sup>57</sup> hanno recentemente riportato che una maggior gravità clinica (rilevata alla *Bush Francis Catatonia Rating Scale*, BFCRS), una più breve durata dei sintomi catatonici e la presenza di manifestazioni quali flessibilità cerea e paratonia (*gegenhalten*) predicevano una rapida risposta alla TEC (entro le prime 4 sedute), mentre la lunga durata di malattia e la presenza di fenomeni erano associati a una risposta tardiva alla TEC.

### Altri trattamenti

In letteratura sono riportati casi di catatonia che non rispondevano alle BDZ o in cui era impossibile eseguire la TEC, trattati con altri presidi terapeutici, con un qualche beneficio, tra cui la stimolazione magnetica transcranica (SMTr)<sup>58</sup>. Anche gli antagonisti del recettore N-metil-D-aspartato del glutammato (come memantina e amantadina) possono costituire un'alternativa in caso di resistenza o presenza di controindicazioni alle BDZ o alla TEC<sup>59</sup> mentre gli antiepilettici come topiramato e valproato possono essere impiegati, grazie alla loro azione GABA-ergica, nei casi di catatonia resistente alle BDZ<sup>60 61</sup>. Ad oggi il ruolo degli antipsicotici atipici o di seconda generazione (SGAs) nella sindrome catatonica rimane controverso: questa classe farmacologica, oltre a bloccare i recettori D2 della dopamina, possiede anche proprietà GABAergiche e un antagonismo serotonin-

gico 5-HT<sub>2</sub>, che, promuovendo il rilascio di dopamina nella corteccia orbito-frontale, potrebbe migliorare le manifestazioni catatoniche<sup>62</sup>. Nonostante molti case report sostengano l'utilizzo degli antipsicotici atipici nella schizofrenia catatonica e nelle forme con una predominante componente psicotica, altri Autori ne sconsigliano in toto l'utilizzo in quanto possono determinare l'evoluzione della sindrome catatonica nella sua temibile variante maligna, la SMN<sup>63</sup>.

Dati recenti in letteratura<sup>64</sup> tuttavia sottolineano l'efficacia degli SGAs (olanzapina, risperidone, aripiprazolo, clozapina) nei quadri di catatonia con una prevalente componente psicotica; efficacia che sarebbe da ascrivere all'effetto diretto di queste molecole sul disturbo sottostante alle manifestazioni catatoniche. Tale efficacia inoltre sembra essere minore per molecole con un'alta affinità per il recettore dopaminergico (risperidone, aripiprazolo) e maggiore per molecole a bassa affinità, in particolare clozapina<sup>65</sup>. Da questo assunto deriverebbe un'indicazione degli SGAs solo nelle forme secondarie a disturbi psicotici, escludendone l'impiego, a priori, nelle forme secondarie a una condizione medica generale. Recentemente, Sasaki et al.<sup>66</sup> hanno riportato la risposta positiva di una paziente con schizofrenia catatonica, tipo stuporoso, resistente sia alla TEC che ad alcuni farmaci (olanzapina, risperidone e BDZ), a un trattamento a basse dosi di aripiprazolo (3 mg/die) ipotizzando in questo caso l'utilità del meccanismo di agonista parziale dopaminergico del farmaco.

### Prognosi a lungo termine

Sebbene poco indagato con studi prospettici, l'esito a lungo termine della catatonia sembra avere una prognosi generalmente favorevole, soprattutto per il sottotipo inibito ed eccitato<sup>33 67 68</sup>. La prognosi a lungo termine sembra essere correlata, tra l'altro, al tipo e alla gravità del disturbo psichiatrico o alla gravità della condizione medica generale sottostante<sup>3 56</sup> il trattamento combinato della catatonia eccitata o inibita e del disturbo dell'umore o tossico-metabolico primitivo, di solito permette la risoluzione completa del quadro clinico. D'altra parte, in alcuni casi, la catatonia può persistere per anni, soprattutto in pazienti con diagnosi di schizofrenia<sup>47</sup>. Inoltre i pazienti con la forma maligna di catatonia, alla risoluzione del quadro acuto, possono continuare a presentare gravi sintomi residui con deficit permanenti (compromissione cognitiva, sindromi apatiche, contratture degli arti); sono riportate, infine, percentuali di decesso fino al 20%<sup>3</sup>.

### Conclusioni

Un corretto e tempestivo riconoscimento dei quadri catatonici, nonché l'identificazione della condizione

primitiva a essi associata, sia di pertinenza psichiatrica o medica generale, è il presupposto fondamentale per l'impostazione di una terapia efficace. Esistono infatti algoritmi terapeutici specifici per queste forme morbose, che permettono non solo di trattare i sintomi psicomotori di presentazione ma anche di ridurre significativamente i tassi di morbilità e mortalità legati alle complicanze somatiche di questa sindrome. Le strategie terapeutiche universalmente accreditate, e confermate dalla nostra esperienza clinica, si basano fondamentalmente sull'impiego di BDZ – in particolare lorazepam – ad alti dosaggi, per via parenterale, in monoterapia o in associazione alla TEC. L'opzione terapeutica principale è rappresentata dal trattamento con lorazepam e.v., con cui sono riportate percentuali di remissione intorno al 70%. In caso di mancata risposta al trattamento con BDZ o in presenza di forme maligne di catatonìa, (tra cui la SMN), a rapida evolutività, è improcrastinabile il ricorso, in prima istanza, alla TEC, con la quale sono state osservate percentuali di risposta favorevoli fino all'85% dei casi.

L'appropriatezza della diagnosi e del trattamento, tra l'altro, oltre a evitare inutili sofferenze al paziente e ridurre il rischio delle complicanze somatiche, consente di evitare il ricorso agli antipsicotici, che possono favorire l'evoluzione della sindrome catatonica nella sua temibile variante maligna.

## Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy. *The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging*. 2<sup>nd</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 2001.
- 2 NHS National Institute for health and clinical excellence. *Guidance on the use of Electroconvulsive Therapy*. Issued April 2003, last modified october 2009.
- 3 Fink M, Taylor MA. *Catatonia: A Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment*. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2003.
- 4 Hawkins JM, Archer KJ, Strakowski SM, et al. *Somatic treatment of catatonia*. Int J Psychiatry Med 1995;25:345-69.
- 5 Stauder KH. *Die todliche Katatonie*. Arch Psychiatr Nervenkrank 1934;102:614-34.
- 6 Arnold OH, Stepan H. *Untersuchungen zur Frage der akuten todlichen Katatonie*. Wiener Zeitschrift fur Nervenheilkunde und Deren Grenzgebiete 1952;4:235-58.
- 7 Billig O, Freeman WT. *Fatal catatonia*. Am J Psychiatry 1994;100:633-8.
- 8 Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, et al. *Lethal catatonia*. Am J Psychiatry 1986;143:1374-81.
- 9 Delay J, Pichot P, Lemperiere T, et al. *A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses*. Ann Med Psychol 1969;118:145-52.
- 10 Berardi D, Amore M, Keck P, et al. *Clinical and pharmacologic risk factors for NMS: a case-control study*. Biol Psychiatry 1998;44:748-54.
- 11 Susman VL. *Clinical management of NMS*. Psychiatric Quarterly 2001;72:325-36.
- 12 Davis JM, Caroff SN, Mann SC. *Treatment of neuroleptic malignant syndrome*. Psychiatr Ann 2000;30:325-31.
- 13 Rosebush P, Stewart T. *A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome*. Am J Psychiatry 1989;146:717-25.
- 14 Fricchione G, Mann SC, Caroff SN. *Catatonia, lethal catatonia, and neuroleptic malignant syndrome*. Psychiatric Annals 2000;30:347-55.
- 15 White DA. *Catatonia and the neuroleptic malignant syndrome--a single entity?* Br J Psychiatry 1992;161:558-60.
- 16 Birkhimer LJ, DeVane CL. *The neuroleptic malignant syndrome: presentation and treatment*. Drug Intellig Clin Pharm 1984;18:462-5.
- 17 Lazarus A. *Therapy of neuroleptic malignant syndrome*. Psychiatr Develop 1986;1:19-30.
- 18 Lattanzi L, Mungai F, Romano A, et al. *Subcutaneous apomorphine for neuroleptic malignant syndrome*. Am J Psychiatry 2006;163:1450-1.
- 19 Ungvari GS, Leung CM, Wong MK, Lau J. *Benzodiazepines in the treatment of catatonic syndrome*. Acta Psychiatr Scand 1994;89:285-8.
- 20 Koek RJ, Mervis JR. *Treatment refractory catatonia, ECT, and parenteral lorazepam*. Am J Psychiatry 1999;156:160-1.
- 21 Schmider J, Standhart H, Deuschle M, et al. *A double-blind comparison of lorazepam and oxazepam in psychomotor retardation and mutism*. Biol Psychiatry 1999;46:437-41.
- 22 Koch M, Chandragiri S, Rizvi S, et al. *Catatonic signs in neuroleptic malignant syndrome*. Comprehens Psychiatry 2000;41:73-5.
- 23 Francis A, Chandragiri S, Rizvi S, et al. *Is lorazepam a treatment for neuroleptic malignant syndrome?* CNS Spectrums 2000;5:54-7.
- 24 Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, et al. *Electroconvulsive therapy of the lethal catatonia syndrome*. Convuls Ther 1990;6:239-247.
- 25 Addonizio G, Susman VL. *ECT as a treatment alternative for patients with symptoms of neuroleptic malignant syndrome*. J Clin Psychiatry 1987;48:102-5.
- 26 Sheftner WA, Shulman RB. *Treatment choice in neuroleptic malignant syndrome*. Convulsive Ther 1992;8: 267-79.
- 27 Nisijima K, Ishiguro T. *Electroconvulsive therapy for the treatment of neuroleptic malignant syndrome with psychotic symptoms: a report of five cases*. J ECT 1999;15:158-63.
- 28 Troller JN, Sachdev PS. *Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases*. Aust NZ J Psychiatry 1999;33:650-9.
- 29 Kumar R. *Acute severe catatonia in a young woman with chronic schizophrenia responding to parenteral clonazepam*. Aust N Z J Psychiatry 2001;35:391.

- 30 Mishima T, Tsuboi Y, Higuchi MA, et al. *Diazepam-responsive malignant catatonia in a patient with an initial clinical diagnosis of neuroleptic malignant syndrome: a case report*. Brain Nerve 2011;63:503-7.
- 31 Delisle JD. *Catatonia unexpectedly reversed by midazolam*. Am J Psychiatry 1991;148:809.
- 32 Northoff G. *Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: psychopathology and pathophysiology*. J Neural Transm 2002;109:1453-6.
- 33 Francis A. *Catatonia: diagnosis, classification, and treatment*. Curr Psychiatry Rep 2010;12:180-5.
- 34 Fink M, Taylor MA. *The many varieties of catatonia*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2001;251:8-13.
- 35 McCall WV. *The response to an amobarbital interview as a predictor of therapeutic outcome in patients with catatonic mutism*. Convulsive Ther 1992;8:174-8.
- 36 van Waarde JA, Tuerlings JH, Verwey B, et al. *Electroconvulsive therapy for catatonia: treatment characteristics and outcomes in 27 patients*. J ECT 2010;26:248-52.
- 37 Francis A, Fink M. *ECT response in catatonia*. Am J Psychiatry 1992;149:581-2.
- 38 Rosebush PI, Hildebrand AM, Furlong BG, et al. *Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population: frequency, clinical presentation, and response to lorazepam*. J Clin Psychiatry 1990;51:357-62.
- 39 Fink M, Taylor MA. *The catatonia syndrome: forgotten but not gone*. Arch Gen Psychiatry 2009;66:1173-7.
- 40 Rosebush PI, Mazurek MF. *Catatonia and its treatment*. Schizophr Bull 2010;36:239-42.
- 41 Bush G, Fink M, Petrides G, et al. *Catatonia. I. Rating scale and standardized examination*. Acta Psychiatr Scand 1996;93:129-36.
- 42 Fink M. *Catatonia*. In: Trimble M, Cummings J, editor. *Contemporary Behavioural Neurology*. Oxford: Butterworth/Heinemann 1997, vol. 16, pp. 289-309.
- 43 Petrides G, Fink M. *Catatonia*. In: Andrade C, editor. *Advances in Psychiatry*. Oxford: Oxford University Press 2000, pp. 26-44.
- 44 Rosebush PI, Mazurek MF. *Lorazepam and catatonic immobility*. J Clin Psychiatry 1991;52:187-8.
- 45 Rosebush P, Stewart T. *A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome*. Am J Psychiatry 1989;146:717-25.
- 46 Manjunatha N, Saddichha S, Khesr CR. *Idiopathic recurrent catatonia needs maintenance lorazepam: case report and review*. Aust N Z J Psychiatry 2007;41:625-7.
- 47 Ungvari GS, Chiu HFK, Chow LY, et al. *Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study*. Psychopharmacology 1999;142:393-8.
- 48 Narayanaswamy JC, Tibrewal P, Zutshi A, et al. *Clinical predictors of response to treatment in catatonia*. Gen Hosp Psychiatry 2012;34:312-6.
- 49 Bhati MT, Datto CJ, O'Reardon JP. *Clinical manifestations, diagnosis, and empirical treatments for catatonia*. Psychiatry (Edgmont) 2007;4:46-52.
- 50 Petrides G, Divadeenam K, Bush G, et al. *Synergism of lorazepam and ECT in the treatment of catatonia*. Biol Psychiatry 1997;42: 375-81.
- 51 Espínola-Nadurille M, Ramírez-Bermúdez J, Fricchione GL. *Pregnancy and malignant catatonia*. Gen Hosp Psychiatry 2007;29:69-71.
- 52 Pontikes TK, Dinwiddie SH. *Electroconvulsive therapy in a patient with multiple sclerosis and recurrent catatonia*. J ECT 2010;26:270-1.
- 53 Abrams R. *Electroconvulsive therapy*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Oxford University Press 1997.
- 54 Fink M. *Electroshock: restoring the mind*. New York: Oxford University Press 1999.
- 55 Callari A, Lattanzi L, Bartolommei N, et al. *Electroconvulsive therapy in a case of catatonia with severe somatic complications*. Journal of Psychopathology 2012;18:164-9.
- 56 Zisselman MH, Jaffe RL. *ECT in the treatment of a patient with catatonia: consent and complications*. Am J Psychiatry 2010;167:127-32.
- 57 Raveendranathan D, Narayanaswamy JC, Reddi SV. *Response rate of catatonia to electroconvulsive therapy and its clinical correlates*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2012;262:425-30.
- 58 Vittorio DM, Bolino F. *A novel treatment option of bipolar depression with psychotic and catatonic features*. Gen Hosp Psychiatry 2006;28:364-5.
- 59 Gorforth H. *Amantadine in catatonia due to major depressive disorder in a medically ill patient*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2007;19:480-1.
- 60 Yoshida I, Monji A, Hashioka S, et al. *Prophylactic effect of valproate in the treatment for siblings with catatonia: a case report*. J Clin Psychopharmacology 2005;5:504.
- 61 McDaniel WW, Spiegel DR, Sahota AK. *Topiramate effect in catatonia: a case series*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2006;18:234-7.
- 62 Cassidy EM, O'Brien M, Osman MF, et al. *Lethal catatonia responding to high-dose olanzapine therapy*. J Psychopharmacology 2001;15:302-4.
- 63 Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. *Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs*. CNS Drugs 2009;23:477-92.
- 64 Hung YY, Yang PS, Huang TL. *Clozapine in schizophrenia patients with recurrent catatonia: report of two cases*. Psychiatry Clin Neurosci 2006;60:256-8.
- 65 England ML, Dost Ongur RN, Konopaske GT, et al. *Catatonia in psychotic patients: clinical features and treatment response*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2011;23:223-6.
- 66 Sasaki T, Hashimoto T, Niitsu T, et al. *Treatment of refractory catatonic schizophrenia with low dose aripiprazole*. Ann Gen Psychiatry 2012;11:12.
- 67 Clark T, Rickards H. *Catatonia. 1: History and clinical features*. Hosp Med 1999;60:740-2.
- 68 Clark T, Rickards H. *Catatonia. 2: Diagnosis, management and prognosis*. Hosp Med 1999;60:812-4.