



SOCIETÀ
ITALIANA
DI PSICHIATRIA

Evidence based Psychiatric Care

Journal of the Italian Society of Psychiatry

www.evidence-based-psychiatric-care.org

**Vortioxetina su pazienti con depressione
in comorbidità con patologie neurologiche**

PACINI
EDITORE
MEDICINA

SUPPLEMENTO 5 | Vol. 08 | 3_2022

Evidence based Psychiatric Care

Journal of the Italian Society of Psychiatry

Vol. 08 | 3_2022 | Supplemento_5



Editors-in-Chief

Enrico Zanalda
Massimo Di Giannantonio

Deputy Editors

Bernardo Carpiello
Giancarlo Cerveri
Massimo Clerici
Domenico De Berardis
Guido Di Sciascio
Paola Rocca
Antonio Vita

International Scientific Board

Arango Celso, Madrid
Fleischhacker Wolfgang, Innsbruck
Fountoulakis Konstantinos N, Thessaloniki
Grunze Heinz, Newcastle upon Tyne
Leucht Stefan, Munchen
Rihmer Zoltan, Budapest
Jakovljevic Miro, Zagabria
Gorwood Philip, Paris
Demyttenaere Koen, Leuven
Höschl Cyril, Praga
Tiihonen Jari, Stockholm

Editorial coordinator and secretary

Lucia Castelli
E-mail: lcastelli@pacinieditore.it
Tel. +39 050 3130224
Fax +39 050 3130300

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa

Managing Editor

Patrizia Alma Pacini

Publisher

Pacini Editore Srl
via Gherardesca1 - 56121 Pisa, Italy
Tel. +39 050 313011 - Fax +39 050 313000
www.pacinimedicina.it

Journal registered at "Registro pubblico degli Operatori della Comunicazione" (Pacini Editore Srl registration n. 6269 - 29/8/2001)

ISSN 2421-4469 (online)

Contents

Depressione in paziente vasculopatica precipitata dopo il lockdown per COVID-19 <i>Piero Coleschi</i>	1
Un caso di depressione post infezione da COVID-19 <i>Francesca Giglia</i>	4
Vortioxetina per il trattamento della depressione e dell'apatia in un paziente con demenza frontotemporale comportamentale: descrizione di un caso clinico <i>Rosa Capozzo, Giuseppe Rinaldi</i>	6
Depressione maggiore ed epilessia <i>Mario Tombini</i>	9

Dep. AIFA: 5/12/2022 - Cod. BTX-276

*La presente raccolta di casi clinici è stata commissionata da Lundbeck Italia S.p.A. a Pacini Editore s.r.l.
Pacini Editore ha curato la raccolta dei casi, scritti in piena autonomia da un gruppo di medici segnalati da Lundbeck, e ha curato
l'intera attività redazionale degli stessi.*

Gli autori non hanno ricevuto compenso per i contributi forniti.

Lundbeck ha effettuato una revisione dei contenuti limitatamente alla sola verifica della coerenza con il RCP dei propri farmaci.



Finito di stampare nel mese di Dicembre 2022
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

Caso clinico

Depressione in paziente vasculopatica precipitata dopo il lockdown per COVID-19

Piero Coleschi

Responsabile UOS Stroke Unit, Ospedale "S. Donato", Arezzo,
UO Neurologia, Ospedale "S. Donato", Arezzo

Presentazione e storia clinica

La paziente, sig.ra C.V, aveva 78 anni al momento della prima visita nel mio ambulatorio.

Era il 2018 e la paziente riferiva:

- anamnesi familiare: padre e un fratello deceduti per ictus; un altro fratello deceduto per infarto del miocardio;
- anamnesi fisiologica: appetito scarso (47 kg per 167 cm); alvo stitico; diuresi regolare; non fumo; alcool 1 bicchiere di vino/die; caffè 1-2/die. Ciclo sonno-veglia di solito irregolare per insonnia iniziale e centrale con scarso riposo. Vedova dal 2017, un figlio. Ha lavorato come infermiera in ospedale, in pensione dal 1998. Menopausa nel 1980;
- anamnesi patologica remota: ipertesa da diversi anni; ipoacusia bilaterale; cardiopatia ipertensiva; resezione gastrica per etp (2015), senza necessità di chemio o RT, con controlli successivi sempre negativi. Appendicectomia in gioventù; parotidectomia sn per etp (2006). Emorroidectomia;
- attuale terapia: ac. acetilsalicilico 160 mg, ramipril 5 mg cp 1, simvastatina 20 mg cp 1, pantoprazolo 20 mg cp 1, betaistina cp periodicamente;
- anamnesi patologica prossima: dal 2005, dopo una incidente stradale (imbarcata da auto), trauma cervicale e cranico, senza chiare fratture, vertigini con riacutizzazioni periodiche per cui fino al momento della visita aveva assunto betaistina 1 cp/die (da 8 o 16 mg), con discreta azione. Veniva da me a visita proprio per riacutizzazione della vertigine.

All'EON (esame obiettivo neurologico) al momento della visita: Romberg ++ per retropulsione, esacerbata dai movimenti passivi del capo. Nessun deficit focale agli arti o ai NNCC.

Per sospetta concomitante vasculopatia lacunare in vertigine cervicogenica consigliati RMN encefalo e rachide cervicale.

Dopo circa 1 mese la paziente tornava, avendo effettuato RMN encefalo e rachide cervicale che dimostrava numerose cicatrici vascolari confluenti nella sostanza bianca biemisferica e nei nuclei della base, nessuna recente, con caratteristiche di tipo lacunare; diffusa leucoaraiosi. Degenerazione disco-somatica C3-4, C4-5, C5-6 e C6-7, con impronta sul sacco durale negli ultimi 3 spazi.

Con l'incremento di betaistina, come da me suggerito, la paziente aveva avuto parziale beneficio. Soprattutto, alla luce della RMN, consigliati di passare da ac. acetilsalicilico a clopidogrel 75 mg cp 1/die ed eseguire ecodoppler C-V. Tale esame diagnostico, eseguito a fine 2019, dimostrò effettivamente una riduzione del calibro della C.I. dx del 30-35% senza comunque accelerazione del flusso.

Dato il quadro nell'RMN appariva quindi chiara una patogenesi ipertensiva, lacunare, delle numerose ischemie cerebrali, mentre la causa aterosclerotica dei grandi vasi non era supportata strumentalmente.

Anche in seguito, nel marzo 2022, la ripetizione di ecodoppler C-V dimostrava

Correspondence:

Piero Coleschi

piero.coleschi@uslsudest.toscana.it

How to cite this article: Coleschi P. Depressione in paziente vasculopatica precipitata dopo il lockdown per COVID-19. Evidence-based Psychiatric Care 2022;8(5 Suppl 3):1-3

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>



Open Access

© Copyright by Pacini Editore Srl

solo diffusi ispessimenti miointimali senza accelerazioni significative.

Infine, durante il 2021 si evidenziava che la pressione arteriosa non era sempre stabile, talora salendo in maniera imprevedibile, per cui veniva valutata nell'ottobre 2021 dal cardiologo e questi consigliava alla paziente di assumere, oltre a ramipril, una cp di doxazosin 4 mg al bisogno.

La paziente sembrò stabile nella sintomatologia vertiginosa e nella vasculopatia cerebrale fino a metà 2020, quando tornò a visita per comparsa di discreta anedonia, abulia, astenia; inoltre, insonnia iniziale e terminale, maggiore da quando era iniziato il lockdown per la pandemia da COVID-19. Erano, infine, presenti somatizzazioni epigastriche dell'ansia sopra descritta, presenti per gran parte della giornata, per cui suggerii alla paziente terapia con vortioxetina.

Nel febbraio 2021 si dimostrava un peggioramento dell'instabilità posturale (la paziente era anche caduta a terra con trauma del ginocchio destro) e all'EON alcuni segni suggestivi per iniziale sindrome extrapiramidale (scarso pendolarismo bilaterale, modesta tendenza all'antropulsione; sembrava presente anche festinazione), per cui consigliai DAT-SCAN encefalo. Date le caratteristiche della vortioxetina non sarebbe stato necessario un suo aggiustamento o una sua sospensione anche nel caso che la scintigrafia cerebrale avesse dato risposta positiva.

Nel maggio 2021 in realtà il DAT-SCAN encefalo rilevava solo un modesto difetto di captazione di entrambi i putamen, non chiaramente indicativo di malattia extrapiramidale. Peraltro, la betaistina non dava più una chiara risposta per cui venne sospesa. D'altronde la paziente lamentava ancora grande instabilità posturale e rischio di caduta, ma mentre nel cammino erano evidenti sbandamenti soprattutto in avanti, in Romberg questi erano presenti ma sotto prove attente scomparivano del tutto. Interpretai quindi anche l'instabilità posturale come somatizzazione d'ansia e provai perciò ad aggiungere alprazolam RP iniziando con 0,5 mg cp 1 al mattino ev aumentabile a 2 cp al mattino.

Trattamento ed esiti

Per la sintomatologia ansioso-depressiva presentatasi in una paziente affetta da vasculopatia cerebrale su base lacunare in ipertensione arteriosa nel giugno 2020 avevo consigliato vortioxetina 5 mg cp 1 serale, da aumentare dopo 7 giorni a 10 mg cp 1 serale e controllo dopo 4 mesi. Tale molecola era stata scelta per l'efficacia sia nello spettro dei sintomi ansiosi che depressivi che per l'insonnia. Inoltre, tale farmaco non mostrava controindicazioni per le altre patologie della paziente, come l'ipertensione arteriosa (al contrario, ad esempio, della venlafaxina, che talora causa sbalzi ipertensivi), né per l'età avanzata del soggetto. Dopo 3 mesi rivalutavo la paziente che però proseguiva con l'ansia e le somatizzazioni epigastriche. D'altronde aveva iniziato la vortioxetina, ma per mal comprensione dopo 7 giorni a 10 mg l'aveva sospesa. Raccomandai

quindi di assumerla nuovamente, iniziando sempre con 5 mg cp 1 per una settimana, poi specificando di assumerne 10 mg/die fino al controllo successivo. Per migliorare più rapidamente l'insonnia iniziale e centrale consigliai di assumere la sera almeno per i primi 20-30 giorni e poi al bisogno 13 gtt serali di delorazepam.

Quando rivalutai la paziente, a febbraio 2021, mi riferì modesta risposta a vortioxetina 10 mg cp 1/die, riposando meglio se assumeva delorazepam 13 gtt serali.

Consigliai quindi di salire a 20 mg di vortioxetina.

Quando visitai nuovamente la paziente, a novembre 2021, mi riferì che con l'aumento a 20 mg/die di vortioxetina si era evidenziato un miglioramento generale di tutta la sintomatologia, per cui consigliai di proseguirlo. Aveva anche provato alprazolam RP 0,5 o anche 1 mg al mattino, con parziale risposta.

L'ultima valutazione della paziente, ad aprile 2022, mostrava un'assenza di anedonia, abulia, insonnia e di somatizzazioni d'ansia. Permanevano solo sporadici episodi di instabilità posturale, stavolta in concomitanza di rialzi pressori sistolici per i quali inviavo nuovamente la paziente dal cardiologo per un aggiornamento della terapia antipertensiva.

Conclusioni

L'incidenza della depressione a seguito di post-stroke (PSD) è del 18-33%, rimanendo spesso non diagnosticata e scarsamente trattata. I fattori di rischio della PSD includono il sesso femminile, la storia di malattia psichiatrica, stroke multipli o estesi, specie se avvenuti nell'ultimo anno prima dell'inizio di PSD; lesioni nelle aree frontali o nei gangli della base, scarso supporto sociale, importante disabilità residua¹. La fisiopatologia è multifattoriale e coinvolge sia ridotti livelli delle monoamine che anomala risposta neurotrofica, incremento dei fattori dell'infiammazione con disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi, eccitotossicità mediata dal glutammato¹.

Esistono relativamente pochi articoli scientifici riguardanti l'uso degli antidepressivi nella PSD, e ancora non c'è un'unica opinione che identifichi il miglior antidepressivo in questi pazienti, né la durata di tale terapia. Gli SSRI sono stati tra i più utilizzati dato il loro profilo di tollerabilità e sicurezza, ma negli ultimi anni si è discusso su un possibile incremento della mortalità causata dagli SSRI in questi pazienti. Un altro dibattito si è aperto sul possibile ruolo degli antidepressivi nel migliorare il recupero funzionale dei pazienti; a tal proposito i nuovi antidepressivi, in particolare la vortioxetina, sembrano mostrare la proprietà di migliorare le funzioni cognitive, anche se questo è tuttora punto di discussione². Un recente studio³ ha messo a confronto un gruppo di pazienti affetti da depressione maggiore resistenti agli SSRI e agli SSRI/SNRI che sono passati a terapia con agomelatina o a vortioxetina. Dallo studio è emersa una risposta maggiore a vortioxetina rispetto ad agomelatina e una significativa remissione dei sintomi nei pazienti sottoposti a terapia con vortioxetina.

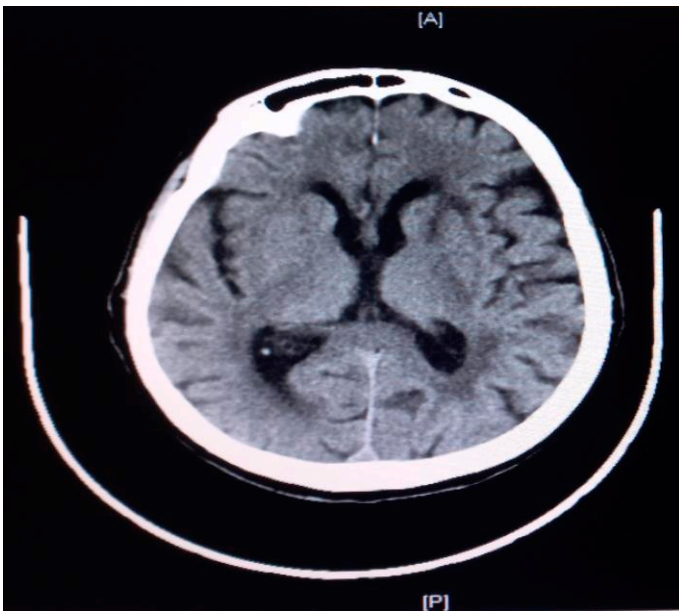


Figura 1.

TC cranio di C.V. (27/02/2022); immagine a livello dei nuclei della base dimostrativa delle numerose cicatrici vascolari croniche, maggiori a livello frontale sinistro.

tina dopo 8 e 12 settimane di terapia, utilizzando le scale MADRS, *Hamilton Anxiety Rating Scale*, *Clinical Global Impression*, *Sheehan Disability Scale* e *EuroQol 5 Dimen-*

sions scores. Pochi pazienti erano usciti dallo studio per eventi avversi (5,9%) dove, peraltro, gli effetti collaterali erano lievi: nausea, cefalea, sonnolenza e vertigine.

La sig.ra C.V., affetta da vasculopatia cerebrale su base ipertensiva con ampio coinvolgimento frontale e dei nuclei della base (Fig. 1), aveva già latenti i sintomi di una sindrome depressivo-ansiosa con somatizzazioni al momento della prima valutazione, nel 2018. Tale sintomatologia era però esplosa in tutta la sua importanza con il lockdown da pandemia COVID-19 correlata.

Il dosaggio iniziale di vortioxetina aveva dato parziale risposta, ma solo con il dosaggio massimo consigliato (20 mg/die) la paziente aveva mostrato remissione completa dei sintomi.

Bibliografia

- ¹ Medeiros GC, Roy D, Kontos N, et al. Post-stroke depression: A 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry* 2020;66:70-80.
- ² Paolucci S. Advances in antidepressants for treating post-stroke depression. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:1011-1017.
- ³ Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, et al. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Randomized Controlled Trial Hum Psychopharmacol* 2014;29:470-482.



Caso clinico

Un caso di depressione post infezione da COVID-19

Francesca Giglia

UOC Neurologia e Stroke Unit, Ospedale "San Giovanni di Dio", Agrigento, ASP AG

Presentazione e storia clinica

Paziente di sesso femminile, 54 anni, coniugata con non consanguineo, due figli in b.s. di 15 e 19 anni, familiarità positiva per disturbo depressivo maggiore (DDM) (madre) e malattie neurologiche (demenza tipo Alzheimer, nonno paterno), insegnante di scuola primaria. Pregressa asportazione di fibroma uterino. Non assume farmaci.

La paziente non riferisce nell'anamnesi remota episodi depressivi, ha un carattere tendenzialmente timido ma socievole, con numerose relazioni sociali, buone le relazioni in ambito familiare.

Nel mese di ottobre 2020 infezione da COVID-19 con quadro limitato di polmonite interstiziale, non ha necessitato di ricovero ospedaliero, seguita dal medico curante telefonicamente, ha assunto desametasone, eparine a basso peso molecolare (EBPM), antibiotico-terapia con ceftriaxone im. Negativizzazione nel mese di dicembre 2020.

Da allora lamenta insonnia di tipo iniziale e di mantenimento, al mattino riferisce spossatezza, sonnolenza, ansia, frequente alterazione dell'alvo (diarrea), nausea e vomito, confusione, difficoltà a trovare le parole e perdita di memoria (*brain fog*). Alla valutazione clinica neurologica nel mese di gennaio 2021 emerge una intensa astenia, deflessione del tono dell'umore, ansia libera, insonnia, anedonia. Tali sintomi hanno costretto riduzione del funzionamento personale e lavorativo, impedendole un rientro in servizio.

Si richiedono esami ematici (emocromo, funzione tiroidea, epatica, renale, elettroforesi, elettroliti, coagulazione, D-dimero, vitamina B12, vitamina D, folati) che risultano nei limiti, una RMN encefalo con sequenze angio anch'essa nei limiti.

Trattamento ed esiti

Viene iniziata terapia con vortioxetina gocce: incremento graduale da 3 gtt a 20 gtt/die* dopo pranzo; zolpidem 5 mg al sonno, melatonina 2 mg a rilascio prolungato.

Già al dosaggio di 10 mg/die di vortioxetina si apprezza un iniziale miglioramento del tono dell'umore con riduzione dell'apatia, dell'abulia, dell'anedonia e fluttuazione del ritmo sonno-veglia.

Miglioramenti che sono divenuti più marcati al raggiungimento del dosaggio di 20 mg/die: oltre alla remissione dei sintomi depressivi, scomparsa di apatia, abulia e anedonia, normalizzazione del ritmo sonno-veglia e miglioramento del funzionamento globale della persona.

* *Posologia*: la dose iniziale e raccomandata di vortioxetina per gli adulti con meno di 65 anni di età è 10 mg di vortioxetina una volta al giorno. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere incrementata fino a un massimo di 20 mg di vortioxetina una volta al giorno o ridotta a un minimo di 5 mg di vortioxetina una volta al giorno (RCP Vortioxetina).

Correspondence:

Francesca Giglia
francescagiglia@gmail.com

How to cite this article: Giglia F. Un caso di depressione post infezione da COVID-19. Evidence-based Psychiatric Care 2022;8(5 Suppl 3):4-5

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>



© Copyright by Pacini Editore Srl

Il trattamento prolungato con vortioxetina ha portato, oltre che alla completa e stabile remissione della sintomatologia depressiva e al controllo anche della componente ansiosa, al recupero di un discreto funzionamento in ambito familiare e di un soddisfacente funzionamento in ambito sociale e lavorativo (la paziente ha ripreso l'insegnamento).

Conclusioni

Una revisione della letteratura pubblicata nel 2020 durante la pandemia ha evidenziato che le donne rappresentano una delle categorie a maggior rischio di disagio psichico, anche per l'aumento di fenomeni sociali preoccupanti come la violenza domestica.

Tutte le forme di disagio psichico, in modo particolare il disturbo post-traumatico da stress, favoriscono il suicidio soprattutto nelle categorie più fragili (persone affette da disturbi psichici, gli anziani, i bambini, gli adolescenti e chi ha contratto la malattia da COVID-19) ¹.

Uno studio ² condotto su 402 pazienti (265 uomini e 137 donne) ha mostrato come i pazienti con una precedente diagnosi psichiatrica sono peggiorati e il 56% dei parte-

cipanti allo studio ha manifestato almeno uno di questi disturbi, in proporzione alla gravità dell'infiammazione durante la malattia:

- disturbo post-traumatico da stress nel 28% dei casi;
- depressione nel 31%;
- ansia nel 42%;
- insonnia nel 40%;
- sintomatologia ossessivo-compulsiva nel 20%.

Nel nostro caso l'inizio precoce della terapia antidepressiva e la sua ottima tollerabilità hanno favorito il rapido miglioramento della sintomatologia e la ripresa di una funzionalità sociale completa.

Bibliografia

- ¹ Ferrari G, Martori G. Disagio psichico, dipendenze e suicidio nella popolazione durante la pandemia da COVID-19: una revisione narrativa della letteratura. *G Ital Psicol Med Lav* 2021;1:11-22.
- ² Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al.; Gruppo di studio Ambulatorio COVID-19 BioB, Benedetti F. Anxiety and depression in cCOVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020;89:594-600.



Caso clinico

Vortioxetina per il trattamento della depressione e dell'apatia in un paziente con demenza frontotemporale comportamentale: descrizione di un caso clinico

Rosa Capozzo, Giuseppe Rinaldi

SC Neurologia Ospedale "Di Venere", Bari, ASL Bari

Presentazione e storia clinica

Paziente maschio di anni 64, scolarità 8 anni, agricoltore in pensione, coniugato, non abitudine tabagica, non abitudini voluttuarie, con riferiti: episodi notturni sporadici compatibili con disturbo a tipo *Rem Behaviour Disorder* (RBD); aterosclerosi carotidea (stenosi 25% a. carotide interna destra, ispessimento medio-intimale diffuso degli assi carotidei); bronchite cronica ostruttiva (BCO); trauma cranico minore (a 59 anni) in seguito a una caduta accidentale (a 2 esami TC encefalo non evidenza di lesioni legate al trauma). Familiarità per demenza (la madre con esordio a circa 70 anni).

Giungeva alla nostra prima osservazione a dicembre 2021 (c/o Ambulatorio per i Disturbi Neurocognitivi dell'UOC di Neurologia, Ospedale "Di Venere", ASL Bari) con una storia di 5 anni di episodi a tipo "assenza" di durata 10-30 secondi a frequenza plurimensile, per cui era stata posta diagnosi di "Epilessia focale a probabile eziologia strutturale" ¹ e avviata terapia con levetiracetam (1000 mg/2 die), lacosamide (50 mg/2 die), quest'ultimo sostituito con acido valproico (500 mg/2 die), in seguito a successiva diagnosi di sindrome di Brugada ².

La moglie del paziente riportava una storia di circa 3 anni (dai 61 anni) di disturbi della memoria a breve termine con decorso lentamente ingravescente e progressivo coinvolgimento di altri domini cognitivi (discalculia, alterazione del linguaggio scritto e parlato, con riduzione della fluency verbale, impoverimento del lessico, anomie, disgrafia, difficoltà nell'orientamento spazio-temporale). Venivano inoltre riferite, dalla stessa epoca, alterazioni del comportamento e della personalità, quali apatia, tendenza al ritiro sociale, riduzione della cura personale, irascibilità, inflessibilità mentale, rispetto alla personalità del paziente descritto come socievole, loquace, dinamico.

Autonomo nelle attività personali quali vestirsi, alimentarsi, lavarsi, seppur necessitava di essere sollecitato; occasionali incidenti di incontinenza urinaria legati all'inerzia d'azione (*Activity Daily Living*, ADL = 2/6 perse). Venivano riferite, inoltre, iniziali difficoltà di concentrazione nel guidare la macchina, nello svolgere acquisti da solo e gestire soldi, nell'utilizzo del telefono e incapacità a gestire assunzione della propria terapia; autonomo negli spostamenti fuori casa (*Instrumental Activity Daily Living*, IADL = 4/5 perse). A una prima valutazione cognitiva presentava *Mini Mental State Examination*, MMSE = 18/30 (punteggio grezzo: 16/30 corretto), *Frontal Assessment Battery*, FAB = 9/18, *Clinical Dementia Rating Scale-FTD*, CDR-FTD = punteggio totale 1; *sum of boxes*: 5; comportamento: 2; linguaggio 0,5). L'obiettività neurologica era nella norma eccetto una lieve bradicinesia nella deambulazione. Venivano pertanto consigliate come ulteriori indagini diagnostiche: RM encefalo che evidenziava atrofia corticale cerebrale e sottocorticale frontale bilaterale di grado medio-

Correspondence:

Giuseppe Rinaldi
giurin65@live.it

How to cite this article: Capozzo R, Rinaldi G. Vortioxetina per il trattamento della depressione e dell'apatia in un paziente con demenza frontotemporale comportamentale: descrizione di un caso clinico. *Evidence-based Psychiatric Care* 2022;8(5 Suppl 3):6-8

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

Open Access



© Copyright by Pacini Editore Srl

elevato, temporale bilaterale (MTA 1-2) parietale bilaterale di grado lieve (Koedam 1), e sofferenza vascolare sottocorticale cronica (Fazekas 1); valutazione dei marker di neurodegenerazione liquorale: beta-amiloide 1-42 663 (v.n. > 500 pg/ml), Tau totale 296 (v.n. < 500 pg/ml, PhosphoTau 50,3 (< 60 pg/ml)³; valutazione laboratoristica ematologica: non evidenza di alterazioni significative; elettroencefalogramma: attività bioelettrica cerebrale nei limiti della norma; PET cerebrale-FDG: diffusa riduzione del metabolismo glicidico in entrambi gli emisferi, con maggiore evidenza della regione frontale sinistra > destra e in sede periventricolare.

A seguito di una valutazione collegiale del caso, veniva posta diagnosi di disordine neurocognitivo maggiore con alterazioni cognitive-comportamentali da "probabile" degenerazione frontotemporale (FTD)^{4,5} in paziente con aterosclerosi carotidea, lieve cerebrovasculopatia cronica, BCO, depressione del tono dell'umore, epilessia focale strutturale.

Trattamento ed esiti

In considerazione dell'assenza di episodi critici negli ultimi 6 mesi e dell'assenza di alterazioni elettroencefalografiche, a completamento dell'iter diagnostico effettuato, veniva consigliata riduzione di levetiracetam a 500 mg/2 die; in considerazione dell'umore depresso e delle alterazioni comportamentali in senso apatico, veniva aggiunta vortioxetina fino a 10 mg/die.

A una rivalutazione clinica a 3 mesi, la moglie riferiva miglioramento del quadro comportamentale, una riduzione dell'atteggiamento apatico del paziente, una maggiore iniziativa verbale e d'azione, più interesse ai rapporti sociali e all'interazione fuori e dentro casa, minor irascibilità, più attenzione e cura alla persona. Riferito inoltre, un lieve miglioramento delle funzioni attentive-esecutive con più autonomia nello svolgimento dei compiti. Veniva, in considerazione della risposta clinica, consigliato ulteriore aumento del dosaggio della vortioxetina a 20 mg/die.

Alla successiva rivalutazione clinica, a giugno 2022, il quadro comportamentale era stabile, il paziente era ulteriormente più partecipe e collaborativo, più interattivo con familiari e amici; non episodi di incontinenza urinaria in relazione a una maggiore solerzia nel recarsi in bagno (ADL = 0/6 perse); riferito miglioramento della capacità di utilizzare telefono, gestire soldi e acquisti quasi al livello di funzionamento precedente (IADL = 0/5 perse); stazionarietà dei disturbi cognitivi in particolare della memoria. Alla rivalutazione cognitiva: MMSE = 18/30 (punteggio grezzo; corretto 16/30), FAB = 11/18⁶, CDR-FTD⁷ = punteggio totale 1; *sum of boxes*: 4; comportamento:1; linguaggio 0,5).

Conclusioni

Numerosi studi hanno confermato l'associazione tra depressione e demenza; la demenza è associata a un aumentato rischio di sviluppare depressione, inoltre, la de-

pressione sembra aumentare il rischio di sviluppare demenza⁸. La depressione è spesso associata a disfunzioni cognitive tali da impattare sulle autonomie funzionali del paziente, dando luogo a una condizione clinica generalmente definita "pseudodemenza"⁹, termine che definisce uno spettro di disturbi cognitivi associati a disturbo dell'umore unipolare¹⁰ con decorso clinico benigno.

La depressione contribuisce all'aumentato rischio di demenza con vari meccanismi, quali l'aumento del danno vascolare, l'infiammazione, la stimolazione della deposizione di amiloide¹¹⁻¹⁴. Fondamentale, pertanto, il tempestivo riconoscimento dei disturbi depressivi e il loro adeguato trattamento.

Le demenze frontotemporali¹⁵ sono caratterizzate da predominanti alterazioni comportamentali, personalità e disturbi del linguaggio; molti pazienti FTD presentano anche un quadro depressivo da depressione maggiore secondo i criteri DSM-V⁴. Un'accurata caratterizzazione dei sintomi depressivi può facilitare l'identificazione delle correlazioni neuroanatomiche; è noto un legame tra apatia e disfunzione del circuito del cingolo anteriore, tra tristezza, anedonia e disfunzione della corteccia orbitaria mediana¹⁶. Alcuni interventi farmacologici possono essere efficaci per l'apatia ma inefficaci per l'irritabilità o labilità emotiva¹⁷.

La vortioxetina migliora significativamente le funzioni cognitive negli adulti con disturbo depressivo, indipendentemente dal suo effetto sul miglioramento dei sintomi depressivi. Vi sono evidenze consolidate che la vortioxetina¹⁸ ha effetti benefici sugli aspetti cognitivi e sul disturbo depressivo in pazienti con spettro Alzheimer.

Il caso presentato suggerisce l'effetto positivo della vortioxetina sui sintomi depressivi, sulla apatia, sulle funzioni attentive-esecutive di un paziente affetto da FTD comportamentale con miglioramento delle performance nelle attività della vita quotidiana e un conseguenziale miglioramento della qualità di vita del paziente e familiari. La vortioxetina è risultata efficace quindi nel migliorare in questo paziente le misure soggettive e oggettive della depressione in presenza di alterazioni comportamentali, della personalità in un paziente affetto da FTD. Tali evidenze supportano la necessità di indagare l'efficacia della vortioxetina su aspetti cognitivo-comportamentali in pazienti con FTD.

Bibliografia

- 1 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-521.
- 2 Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al; Study Group on the molecular basis of arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2002;23:1648-1654.
- 3 de Souza LC, Lamari F, Belliard S, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:240-246.
- 4 Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry* 2013;12:92-98.

- ⁵ Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456-2477.
- ⁶ Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-1626.
- ⁷ Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Clinical Dementia Rating Scale & Frontotemporal Dementia (CDR-FTD)*. *Neurology* 1993;43:2412-2414.
- ⁸ Kessing LV. Depression and the risk for dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25:457-461.
- ⁹ Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, et al. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:1249-1258.
- ¹⁰ Bulbena A, Berríos GE. Pseudodementia: facts and figures. *Br J Psychiatry* 1986;148:87-94.
- ¹¹ Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, et al. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:273-279.
- ¹² Leonard BE. Inflammation, depression and dementia: are they connected? *Neurochem Res* 2007;32:1749-1756.
- ¹³ Kohler S, Thomas AJ, Lloyd A, et al. White matter hyperintensities, cortisol levels, brain atrophy and continuing cognitive deficits in late-life depression. *Br J Psychiatry* 2010;196:143-149.
- ¹⁴ Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, et al. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:161-167.
- ¹⁵ Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-1554.
- ¹⁶ Salloway S, Malloy P, Duffy JD. *The frontal lobes and neuropsychiatric illness*, 1st Edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing 2001.
- ¹⁷ Blass DM, Rabins PV. Depression in frontotemporal dementia. *Psychosomatics* 2009;50:239-247.
- ¹⁸ McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:1557-1567.

Caso clinico

Depressione maggiore ed epilessia

Mario Tombini

Dipartimento di Neurologia, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma

Presentazione e storia clinica

Età 62 anni. Scolarità di 13 anni, diploma di ragioneria. Autonomo nelle attività quotidiane di base e strumentali. Vive nel proprio domicilio con la moglie.

In anamnesi patologica remota il paziente ha riferito esclusivamente intervento di colecistectomia circa 15 anni prima.

Ha lavorato come impiegato fino a cinque anni addietro. In seguito alla perdita del lavoro inizia a lamentare deflessione del tono dell'umore, che si associa ad apatia, abulia e soprattutto significativi disturbi cognitivi caratterizzati da deficit mnesici (memoria a breve termine), distraibilità, difficoltà di comprensione del linguaggio orale complesso, episodi di disorientamento spaziale anche nella propria abitazione e in strade note, disorientamento temporale, restrizione del lessico e inceppi anomici.

Per tali disturbi effettua una valutazione neurocognitiva completa, che evidenzia punteggi nei limiti della norma in tutte le funzioni cognitive indagate.

Inizia, dunque, un trattamento con escitalopram 10 mg/die, poi sostituito con venlafaxina 75 mg/die per la comparsa di impotenza e disfunzione erettile.

La sostituzione del farmaco, tuttavia, non migliora né i sintomi depressivi né gli effetti collaterali. Per cui, dopo circa 2 anni dall'esordio dei sintomi, viene intrapresa terapia con paroxetina 20 mg/die, anche in questo caso con scarsa efficacia e persistenza della disfunzione sessuale.

In questo periodo compare un episodio accessuale di circa 3 minuti caratterizzato da improvviso arresto psicomotorio, fissità di sguardo, atteggiamento distonico degli arti superiori, con successivo addormentamento di 30 minuti e completa amnesia riguardo l'episodio. Ricoverato in ospedale presso dipartimento di Neurologia, viene effettuato EEG, che rileva anomalie lento-irritative in ambito frontale e sull'emisfero sinistro. La RM dell'encefalo risulta nella norma. Viene posta diagnosi di epilessia focale a eziologia sconosciuta, e iniziata terapia con acido valproico al dosaggio di 300 mg due volte al giorno.

Da allora la moglie del paziente riferisce una notevole fluttuazione dei sintomi cognitivi e sporadicamente episodi di confusione e disorientamento, associati ad allucinazioni olfattive, interpretati come crisi epilettiche a esordio focale, per cui la terapia con acido valproico è aumentata a 500 mg due volte al giorno, poi ridotta a 800 mg/die per eccessiva sonnolenza.

Il disturbo depressivo negli anni non è migliorato; la paroxetina è stata inizialmente sospesa dopo la comparsa delle crisi epilettiche e sostituita con mirtazapina 30 mg/die ma poi ripresa in associazione alla precedente per scarso controllo dei sintomi depressivi.

Al momento della nostra valutazione il paziente è in terapia con: paroxetina 20 mg/die; mirtazapina 30 mg/die; acido valproico 800 mg/die. Il paziente e i familiari riferiscono la persistenza dei sintomi depressivi, di significativi disturbi cognitivi con andamento fluttuante, ed effetti collaterali non sostenibili, in particolare la disfunzione erettile e la sonnolenza.

Proponiamo al paziente di effettuare i seguenti esami:

- esami del sangue: evidenziano una leucopenia (GB: 2910) lieve piastrinopenia (PLT 135000) e normali valori di ammoniemia, ormoni tiroidei e valproatemia;

Correspondence:

Mario Tombini

m.tombini@policlinicocampus.it

How to cite this article: Tombini M. Depressione maggiore ed epilessia. Evidence-based Psychiatric Care 2022;8(5 Suppl 3):9-10

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

Open Access



© Copyright by Pacini Editore Srl

- polisonnografia notturna con studio elettroencefalografico, che ha evidenziato – sia in veglia che in corso di sonno NREM – sporadiche anomalie di significato irritativo sulle sedi fronto-centro-temporali di sinistra; i risultati dello studio cardiorespiratorio hanno documentato dati compatibili con una sindrome delle apnee ostruttive di grado lieve e la presenza di russamento notturno;
- valutazione neuropsicologica: rispetto agli esami precedenti tendenza negativa in un compito di memoria episodica verbale a lungo termine, le restanti funzioni cognitive invariate (MMSE 30/30).

La diagnosi posta è quella di depressione del tono dell'umore associata a prevalenti disturbi cognitivi ed epilessia focale a eziologia sconosciuta.

Trattamento ed esiti

Per la persistenza di sporadiche crisi epilettiche focali caratterizzate da episodi confusionali (2-3 volte all'anno), e la presenza di leucopenia e piastrinopenia, attribuiti a effetti collaterali della terapia con acido valproico, decidiamo di sostituire questo farmaco con lacosamide, titolata fino al dosaggio di 100 mg/2 die. Questo cambiamento determina un netto miglioramento del controllo delle crisi epilettiche; dopo circa un anno, sempre in seguito a un episodio critico analogo, si incrementa il farmaco a 100 mg la mattina e 150 mg la sera, e da allora il paziente non ha più presentato crisi. La piastrinopenia si è risolta, ma persiste una modesta leucopenia (GB 3140); gli accertamenti ematologici non hanno evidenziato al momento problematiche significative.

Successivamente all'inserimento in terapia della lacosamide, a causa della persistenza dei sintomi depressivi e degli effetti collaterali indotti dalla terapia con paroxetina, sostituiamo questo farmaco con vortioxetina, inizialmente al dosaggio di 10 mg/die. Il farmaco non ha modificato il controllo delle crisi epilettiche ottenuto con la lacosamide. Al controllo il paziente riferisce un significativo miglioramento della sonnolenza e dei disturbi cognitivi, in particolare la memoria. Non ha più presentato la disfunzione della sfera sessuale.

Un successivo incremento della vortioxetina a 20 mg/die, sempre in associazione a mirtazapina 30 mg/die, conduce al completo benessere del paziente, all'eutimia e alla scomparsa dei disturbi cognitivi.

Conclusioni

La prevalenza delle comorbidità psichiatriche nelle persone con epilessia (PCE) è molto elevata e maggiore rispetto ad altre malattie croniche e alla popolazione generale. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che un paziente con epilessia su tre sperimenta un disturbo psichiatrico nel corso della vita, con i disturbi dell'umore e d'ansia tra le comorbidità più frequentemente documentate ¹.

La relazione tra epilessia e disturbi dell'umore è nota da tempo. Gli antichi medici erano già a conoscenza di una

relazione eziologica bidirezionale e di una fisiopatologia condivisa della depressione e dell'epilessia ². Nella sua famosa citazione Ippocrate, affermava che *“i melanconici divengono ordinariamente epilettici, e gli epilettici, melanconici: ciò che determina la preferenza è la direzione che prende la malattia; se colpisce il corpo, l'epilessia, se l'intelligenza, la melanconia”* ². Ci sono prove che le comorbidità psichiatriche non sono solo la conseguenza dell'epilessia, ma spesso precedono l'esordio del disturbo epilettico. Diversi studi di popolazione hanno dimostrato che queste comorbidità psichiatriche sono associate non solo a un aumentato rischio di sviluppare epilessia ³⁻⁴ ma anche di avere un'epilessia resistente al trattamento ⁴⁻⁵ e di sviluppare effetti psichiatrici iatrogeni a diversi farmaci antiepilettici ⁶. Su queste basi si potrebbe ipotizzare l'esistenza di comuni meccanismi neurobiologici che spieghino la relazione bidirezionale tra epilessia e depressione. Infine, i dati sul trattamento della depressione nelle PCE sono ancora limitati ⁷. Oltre a pochi studi controllati, ci sono diversi studi non controllati in piccoli campioni non selezionati di persone con diverse forme di epilessia e con farmaci differenti, per lo più SSRI. In termini generali, tutti questi studi sembrano suggerire che i farmaci antidepressivi siano ben tollerati dalle PCE senza un significativo aggravamento delle crisi epilettiche e con tassi di risposta molto eterogenei ⁸. Vortioxetina è un antidepressivo con attività multimodale, ottima tollerabilità, basso rischio di indurre interazioni farmacocinetiche e di causare effetti collaterali quali sedazione, disfunzioni sessuali e disturbi metabolici. Ha dimostrato, inoltre, di essere un trattamento promettente della depressione associata a disturbi cognitivi. Il nostro caso conferma questi dati e suggerisce un'ottima tollerabilità anche in PCE, senza rischio di peggiorare il controllo delle crisi epilettiche, come recentemente riportato in una piccola casistica di pazienti ⁹.

Bibliografia

- 1 Ribot R, Kanner AM. Epilepsy & Behavior Neurobiologic properties of mood disorders may have an impact on epilepsy: should this motivate neurologists to screen for this psychiatric comorbidity in these patients? *Epilepsy Behav* 2019;4-7.
- 2 Lewis AJ. Melancholia: a historical review. *J Ment Sci* 1934;80:1-42.
- 3 Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JFCG. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000;47:246-249.
- 4 Jossephson CB, Lowerison M, Vallerand I, et al. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes: a multicohort analysis. *JAMA Neurol* 2017;74:533-539.
- 5 Petrovski S, Szoeki CEI, Jones NC, et al. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology* 2010;75:1015-1021.
- 6 Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, et al. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia* 2012;53:1104-1108.
- 7 Mula M. The pharmacological management of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy. *Pharmacological Res* 2016;107:147-153.
- 8 Mula M, Sander JW. Current and emerging drug therapies for the treatment of depression in adults with epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:41-45.
- 9 Siwek M, Gorostowicz A, Bosak M, et al. Case Report: Vortioxetine in the treatment of depressive symptoms in patients with epilepsy-case series. *Front Pharmacol* 2022;13:852042.