

## **Sindrome amotivazionale connessa all'utilizzo degli SSRI (Fluoxetina e Paroxetina)**

Jane Garland ed Elizabeth Baerg, Professori di Psichiatria Clinica all'Università del British Columbia's Children's Hospital di Vancouver, Canada, riferiscono di cinque pazienti con sindrome reversibile da lobo frontale (c.d. "sindrome amotivazionale") e dose-dipendente, caratterizzata da un inizio ritardato della manifestazione del problema, che emerge solo dopo il trattamento con Fluoxetina e Paroxetina, due inibitori selettivi della recaptazione della serotonina (SSRI) comunemente prescritti per curare la depressione negli adolescenti.

Questa sindrome del lobo frontale, caratterizzata da apatia, indifferenza, perdita d'iniziativa e/o disibinizione si è sviluppata in alcuni adulti durante la terapia con gli SSRI, ma non è stata precedentemente riferita nella popolazione pediatrica (Hoehn-Saric et al. 1990). In ogni caso il paziente ebbe un significativo cambiamento nel comportamento, incluso il divenire indifferente verso la performance lavorativa, esibendo comportamenti impulsivi e disinibiti, o sviluppando una bassa concentrazione e comportamenti smemorati (Hoehn-Saric et al. 1991). Nonostante la sindrome del lobo frontale possa essere rara, è importante considerarla, dato che i suoi sintomi possono essere facilmente mal interpretati. L'apatia e l'indifferenza possono essere erroneamente attribuite alla sindrome depressiva o sedazione; l'indebolimento del giudizio e la disibinizione potrebbero essere attribuite ad un comportamento indotto dall'ipomania. Secondo Garland, l'inizio ritardato è una caratteristica consistente sia nei casi degli adulti che in quelli dei bambini, nonostante al momento si comprenda poco di ciò che sta dietro l'inizio ritardato dei sintomi. "Un'ipotesi è che tale problema divenga evidente solo quando la condizione primaria guarisce e la funzione ritorna. Comunque, lo schema comune è un periodo di 3-4 settimane o un mese di buon funzionamento, prima che sia evidente il problema. Un'altra ipotesi è che abbia luogo qualche adattamento neurochimico, magari coinvolgente il sistema dopaminergico, o anche la complessa rete di sottotipi di recettori della serotonina," dice la Garland.

### **Rapporto sul caso 1**

Il primo caso riguardò un maschio di 14 anni che richiese la cura per una depressione maggiore. Il paziente ebbe un precedente di depressione maggiore un anno prima e una storia premorbile di ansietà sociale subclinica e tratti super ansiosi. Il primo episodio di depressione fu trattato con il Wort di St. John's e i sintomi svanirono.

Al paziente fu data imipramina ma la cura fu interrotta quando i sintomi non svanirono ad un dosaggio di 50 mg e gli effetti collaterali anticolinergici e la tachicardia si manifestarono. Il paziente fu trattato con 20 mg di Paroxetina ed ebbe una guarigione completa dopo sei settimane di cura.

Al follow-up, un mese dopo, il paziente era esente dalla depressione ma aveva l'effetto piatto tipo maschera attribuito al parkinsonismo. Nessuna rigidità muscolare o altri effetti collaterali extrapiramidali erano presenti. L'apatia del paziente preoccupò i suoi genitori ed il medico, nonostante egli pareva inconsapevole di qualsiasi problema. Il dosaggio fu abbassato a 10 mg di Paroxetina e qualche miglioramento sull'effetto piatto fu notato e i sintomi depressivi del paziente non ritornarono. Tuttavia, per via della preoccupazione per l'apatia e il continuo effetto piatto del paziente, la cura fu ridotta in dosaggio prima del previsto (dopo quattro mesi dalla guarigione) a 5 mg di Paroxetina ed in seguito interrotta completamente un mese dopo.

### **Rapporto sul caso 2**

Il secondo caso riguarda un atleta maschio di 15 anni con un disordine di ansietà misto abbinata ad un'ansietà da prestazione specifica con una storia di temperamento inibito e problemi ad adeguarsi ai cambiamenti. La famiglia del paziente cercò l'aiuto di uno psicologo per aiutare ad alleviare l'ansietà da test del paziente. Questi falli nel risolvere l'ansietà del paziente che lo psicologo notò essere più consistente con il "bloccarsi" piuttosto che con le preoccupazioni anticipatorie. La famiglia si trovò d'accordo circa la farmacoterapia se non avesse interrotto le prestazioni atletiche. Al paziente furono dati 10 mg giornalieri di Fluoxetina. Dopo quattro settimane di cura riportò miglioramenti nell'ansietà da test e migliorò i voti scolastici. I suoi genitori e l'allenatore notarono risultati migliori anche nel campo degli sport. Tuttavia, 10 settimane dopo l'inizio della cura con Fluoxetina, i genitori, l'allenatore ed un insegnante espressero preoccupazione sull'apatia del paziente verso il lavoro scolastico e le grosse perdite di squadra. Altre relazioni includevano un incremento dell'"irresponsabilità", inclusi lo smarrimento dei capi di vestiario e il fallimento a svolgere i lavoretti quotidiani. Il paziente appariva calmo e disinteressato quando fu messo a confronto con il suo comportamento, dato che non vi intravedeva un problema.

La cura fu interrotta ed in un mese il paziente ritornò al suo "sé stesso ordinario." Due mesi dopo, comunque, il paziente richiese la cura con un dosaggio più basso di Fluoxetina perché la sua ansietà ritornò. La cura con 2-5 mg di Fluoxetina fu avviata ed i benefici positivi ritornarono senza le caratteristiche amotivazionali.

### **Rapporto sul caso 3**

Il terzo caso riguarda un maschio di 14 anni a cui furono dati 30 mg di Fluoxetina per curare un disordine ossessivo-compulsivo (OCD). Esperì oltre il 50% di riduzione dei sintomi e fu in grado di gestire con successo i sintomi residui tramite strategie cognitivo-comportamentali. Comunque, mezzo anno dopo, i sintomi del paziente divennero invalidanti.

Il dosaggio fu titolato verso l'alto fino a 40 mg. Nel corso dei due mesi che seguirono, fu notato un cambiamento nel comportamento, il ragazzo divenne disinteressato alla scuola e nell'aiutare sua madre. Al follow-up di sei settimane, il paziente aveva un interessamento piatto e pareva emotivamente distaccato e apatico. Il paziente non era afflitto dalla sua situazione nonostante un significativo calo nei voti scolastici, e riferiva di sentirsi bene per il sollievo da suoi pensieri ossessivi. Nell'arco dei due mesi che seguirono, il paziente fu monitorato strettamente e implementata l'organizzazione, con qualche successo riscontrato, nonostante i voti del paziente continuavano ad essere più bassi ed aveva notevolmente diminuito la motivazione durante gli sport.

Nonostante questi sintomi, la madre ed il paziente erano ragionevolmente soddisfatti della cura, dato che il paziente era sollevato dai più preoccupanti pensieri ossessivi. Tuttavia, un tentativo di riduzione del dosaggio e un incremento della terapia cognitivo-comportamentale furono fortemente sollecitati dal medico.

### **Rapporto sul caso 4**

Il quarto caso riguarda una femmina di 10 anni con OCD grave caratterizzato da ripetuti pensieri di uccidere sé stessa o i membri della famiglia. La paziente non aveva precedenti, nonostante avesse avuto un temperamento inibito e fu descritta come "sensibile."

Alla paziente furono dati 10 mg di Paroxetina. Il dosaggio fu portato a 20 mg ed ella esperì un miglioramento del 50% dei sintomi. Il dosaggio fu alzato ulteriormente fino

a 40 mg due mesi dopo ed ella esperì una guarigione totale.

La madre della paziente riferì problemi con la disibinizione, che erano comparsi dopo l'aumento del dosaggio a 30 mg e che poi peggiorarono a 40 mg. La paziente poneva domande inappropriate ed aveva problemi con i confini interpersonali. Nel descrivere le azioni inappropriate al medico, la paziente sembrava disinteressata ed aveva un affetto piatto. I genitori riferirono anche un calo d'interesse nel lavoro scolastico ma vollero proseguire la cura perché i pensieri ossessivi erano più angoscianti. I genitori chiesero una riduzione del dosaggio alcune settimane dopo. Il dosaggio fu ulteriormente abbassato a 20 mg e la disibinizione scomparve ma i pensieri ossessivi aumentarono. La terapia cognitivo-comportamentale fu raccomandata per gestire i pensieri ossessivi. Quando il dosaggio fu in seguito ridotto a 10 mg, l'affetto della paziente ritornò completamente responsivo, ed i genitori notarono che la loro figlia sembrava avere la sua "solita personalità brillante."

### **Rapporto sul caso 5**

L'ultimo caso riguarda una femmina di 17 anni con "disturbo depressivo caratterizzato da sintomi ricorrenti e cronici di lieve depressione maggiore con irritabilità e instabilità affettiva." La paziente aveva precedenti (lievi) di disturbo di deficit di attenzione nel rapporto dei genitori ma non sulla scala dei punteggi degli insegnanti. La paziente era una studentessa media, praticava sport, lavorava part-time e aveva una storia di conflitti famigliari.

Alla paziente furono dati 20 mg di Fluoxetina ed i sintomi depressivi e l'irritabilità migliorarono. Quando la paziente fu vista alcuni mesi dopo, ella riferì di fumare marijuana quotidianamente ma pianificava di scalare il consumo perché le attività sportive erano prossime ad iniziare. Il dosaggio della paziente fu alzato a 30 mg. La paziente riferì un miglioramento dell'umore ed i suoi genitori riferirono che era meno irritabile.

Quantunque, quando paragonato alla sua precedente labilità, era non motivata ed aveva una presentazione piatta. Durante questo periodo, la paziente negò di far uso di marijuana e fu ritenuta una fonte attendibile. Il dosaggio della paziente fu ulteriormente alzato a 40 mg per curare ogni depressione residua, riferirono la scomparsa dell'irritabilità. Malgrado ciò, durante il mese successivo, la paziente perse interesse per gli sport e la socializzazione, e fu apatica con un affetto piatto. La paziente sembrava inconsapevole di qualsiasi problema a parte una certa "stanchezza mentale." I genitori erano felici che la sua volubilità era calata ma lo psichiatra esprime preoccupazione per l'aspetto clinico della paziente, la perdita degli obiettivi e la mancanza di motivazione. La Fluoxetina fu in seguito abbassata nell'arco dei due mesi successivi a 20 mg e 150 mg di Bupropione furono aggiunti al suo regime. L'affetto della paziente si normalizzò e la sua motivazione e iniziativa migliorarono.

### **Conclusioni**

"Chiaramente è importante soppesare attentamente i rischi e i benefici [del trattamento con gli SSRI, ndt] con i bambini e le famiglie", dice la Garland. "Un buon metodo per misurare la situazione è la funzione complessiva nelle varie dimensioni della vita. Una persona giovane che è apatica può essere sotto certi aspetti più facile da gestire per i genitori, ma gli effetti negativi sul funzionamento accademico e sociale con i coetanei devono essere considerati. Questo richiede un costante monitoraggio ed una costante negoziazione, e input da vari osservatori, inclusi gli insegnanti". La Garland conclude: "queste relazioni-casi ci ricordano che gli effetti collaterali transitori, quali i più comuni effetti collaterali sessuali e la meno comune sindrome

amotivazionale, richiedono consapevolezza da parte del medico curante, e specifiche indagini, dato che i pazienti potrebbero non portarli alla luce spontaneamente. Queste relazioni-casi richiamano l'attenzione anche sui complicati effetti neurochimici delle cure, che nel complesso hanno un profilo di effetti collaterali solo relativamente benigno. Cosa questo significhi per l'uso a lungo termine, protratto per diversi anni, è meno chiaro. Mentre questi farmaci migliorano chiaramente i sintomi e la qualità della vita, dobbiamo mantenere una mente aperta ed un'adeguata consapevolezza clinica per i nuovi modelli d'affetto inaspettati."

#### **References**

1. Garland EJ, Baerg EA: Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2001; 11:181-186. Correspondence to: Dr. Garland, Children's and Women's Health Centre of British Columbia, C429-4480 Oak St., Vancouver, British Columbia, Canada V6H 3V4; e-mail: [jgarland@cw.bc.ca](mailto:jgarland@cw.bc.ca).
2. Hoehn-Saric R, Harris GJ, Pearlson CD, et al.: A fluoxetine-induced frontal lobe syndrome in an obsessive-compulsive patient. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:131-133.
3. Hoehn-Saric R, Lipsey JR, McLeod DR: Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:343-345.

**fonte: Medscape**

**Ttraduzione a cura di Tristano Ajmone, editing redazione Giù le Mani dai Bambini**