

Gli effetti psicotico-mistici di un'assunzione inconsapevole di *Salvia divinorum*: un caso clinico

MARCELLA DEDOMENICI¹, VINCENZO ARIENTI², FILIPPO MAZZONI², PIERLUIGI POLITI², GIOVANNI MIGLIARESE¹

¹Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze, ASST Pavia; ²Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia.

Pervenuto il 23 marzo 2022. Accettato il 10 giugno 2022.

Riassunto. È noto che diverse alterazioni psichiche possono essere secondarie a fenomeni di esotossicosi. Se l'impatto delle classiche sostanze d'abuso è ben noto e facilmente riscontrabile con le consuete metodiche di esame, in questi anni la diffusione di nuove sostanze psicoattive (NPS) ha determinato situazioni non facilmente riconoscibili, con un impatto significativo sulla psichiatria sia dal punto di vista clinico che organizzativo/gestionale. Presentiamo in questo case report una situazione clinica peculiare trattata in ambito ospedaliero e ambulatoriale presso il nostro servizio di Vigevano, caratterizzata da uno scompenso psicotico secondario a uso misconosciuto di *Salvia divinorum*. Il paziente ha mostrato, dopo il fallimento di due interventi psicofarmacologici, un'ottima risposta a brexiprazolo, con sostanziale *restitutio ad integrum* in assenza di significativi effetti collaterali.

Parole chiave. Brexiprazolo, psicosi, psicosi da sostanze, *Salvia divinorum*, uso di sostanze.

*Case report: the psychotic-mystical effects related to an unaware use of *Salvia divinorum*.*

Summary. It's well known that exotoxicosis can originate various psychiatric clinical pictures. The psychic impact of "classic" substances of abuse is well known and easily detectable with the usual methods of examination. In the last years new psychoactive substances (NPS) are spreading worldwide, determining not easily recognizable situations, with a significant clinical and organizational impact on psychiatry. In this case report, we present a clinical picture treated in hospital and outpatient settings in Vigevano (Pavia - Italy) and characterized by a psychotic onset secondary to an unaware use of *Salvia divinorum*. After the failure of two psychopharmacological treatment, the patient showed an excellent response to brexiprazole, with substantial *restitutio ad integrum* in the absence of significant side effects.

Key words. Brexiprazolo, psychosis, *Salvia divinorum*, substance abuse, substance psychosis.

Introduzione

La diagnosi differenziale tra patologia psichiatrica ed effetti indotti da sostanze è una delle competenze che lo psichiatra è chiamato a mettere in gioco per una corretta gestione del paziente, tanto più in situazioni di urgenza. Tale competenza si basa su un'attenta valutazione clinica che comprenda raccolta anamnestica approfondita ed esame obiettivo psichiatrico completo, con particolare attenzione alle modalità di pensiero, percezione, attivazione e comportamento oltre al ricorso a specifiche analisi tossicologiche. Lo screening tossicologico qualitativo e/o quantitativo risulta lo strumento principale e dirimente per permettere la diagnosi differenziale e orientare le decisioni terapeutiche. Questi strumenti si scontrano però con alcuni limiti strutturali che sono rappresentati dall'esiguo numero di molecole che vengono ricercate, particolarmente ridotte in caso di indagini tossicologiche "standard", e al tempo stesso non esaustivo, anche utilizzando specifici kit per le nuove sostanze d'abuso che non sono in grado di identificare tutte le sostanze psicoattive reperibili sul mercato.

Possono pertanto verificarsi situazioni fuorvianti in cui i quadri clinici emergenti, per quanto suggestivi di intossicazione, non siano suffragati dal riscontro di positività ai test oppure non risultino coerenti con i risultati degli esami tossicologici.

Con una certa frequenza, inoltre, accade che nuove - o inusuali - sostanze psicoattive siano contemporaneamente presenti con altre, abitualmente testate, utilizzate per "tagliare", ovvero come "adiuvanti" (per esempio, un soggetto problematico dal punto di vista psicopatologico e comportamentale, risultato positivo in Pronto Soccorso sia a THC che a cocaina). Nella stragrande maggioranza dei casi, le indagini tossicologiche si fermano a questo punto, senza indagare la possibile presenza di altre molecole, aggiunte al cocktail voluttuario. Il soggetto può essere consapevole o meno dell'assunzione della nuova molecola psicoattiva.

Abbiamo quindi ritenuto interessante condividere la nostra esperienza presso l'Unità Operativa di Psichiatria (UOP) della Lomellina nella gestione di un caso di scompenso psicotico associato a uso misconosciuto di una nuova sostanza psicoattiva: la *Salvia divinorum*.

Caso clinico

Il sig. LG (45 anni) veniva ricoverato nel maggio 2021 in regime di trattamento sanitario obbligatorio (TSO) per uno “stato di agitazione psicomotoria in luogo pubblico”, caratterizzato da ideazione paranoidea, mistica e grandiosa, associata a comportamenti minacciosi e oppositivi. Il paziente veniva trovato a diversi chilometri dalla propria abitazione riferendo di essere stato “pilotato” da una voce interna.

All’ingresso in reparto, una valutazione tramite la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) evidenziava un punteggio di 88 mentre la Clinical Global Impression (CGI) un punteggio di 7.

Le indagini tossicologiche mostravano esclusivamente positività per *cannabis*. Si effettuava TC encefalo che risultava negativa per lesioni focali o eventi acuti recenti.

In anamnesi emergeva l’uso continuativo di *cannabis* dall’età di dodici anni.

Non si evidenziavano pregressi episodi psichici significativi a eccezione di blanda sintomatologia depressiva secondaria a fattori stressogeni di tipo socio-familiare (nel 2015), risoltasi senza trattamenti specifici e con un breve ricovero nel Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura (SPDC) nel 2017 per “stato di tensione emotiva”, nel contesto di un massiccio uso di cannabinoidi e oppiacei (principalmente ossicodone) che il paziente aveva iniziato ad assumere per il controllo di sintomatologia algica a livello lombare. Non venivano rilevate in passato franche fluttuazioni timiche ascrivibili a un possibile disturbo bipolare. La personalità pre-morbosa risultava caratterizzata da alcuni elementi di bizzarria di fondo, con sfumato pensiero magico presente peraltro anche nel nucleo familiare.

In base alla sintomatologia presentata veniva ipotizzato uno scompenso maniacale con sintomi psicotici e impostata terapia antipsicotica con risperidone 37,5 mg ogni 14 giorni + 4 mg *die*, in associazione con acido valproico CHR 1000 mg *die* e delorazepam 6 mg *die*, ottenendo una riduzione dell’angoscia e una risoluzione delle anomalie comportamentali. Permanevano, invece, gli aspetti di bizzarria ideica, con lievi quote di disforia e reattività. Veniva dimesso al domicilio alle cure del fratello con il fine di monitorare il quadro psicopatologico e assicurare l’astinenza da sostanze.

Alle visite di controllo presso il Servizio Territoriale, si evidenziava il persistere di labilità dei nessi associativi con pensieri bizzarri non criticati, principalmente di tipo mistico e grandioso con trasmissione di pensiero (“Io ho guarito delle persone”; “La mia missione è guarire gli uomini, così passerò dal purgatorio al paradiso e non soffrirò più”; “Ho fatto un profilo Facebook per trasmettere i miei pensieri positivi e tut-

to il mondo mi ha sentito, infatti oggi c’è il sole”; “Le macchine nere spariranno”; “Ho spostato l’asse terrestre”). Stimolato su queste tematiche, si assisteva a un aumento delle quote ansiose e dell’agitazione motoria. Riferiva, inoltre, dispercezioni di tipo tattile e visivo (“Ho sentito una persona che si è seduta sopra di me, poi l’ho anche vista e ci chiacchieravo”; “Ho visto gli elfi in reparto”). Risultava ancora scarsamente critico circa le motivazioni del ricovero e lamentava uno stato di malessere legato alla sintomatologia algica cronica con, in aggiunta, la presenza di astenia, insonnia, difficoltà di concentrazione e scialorrea, che il paziente riferiva correlati alla terapia farmacologica in atto. Negava l’utilizzo di altre sostanze, oltre al già descritto utilizzo di cannabinoidi in cronico.

Durante la visita presso il Centro Psico-Sociale (CPS) post-dimissione (giugno 2021) a circa 40 giorni dall’esordio psicopatologico, veniva effettuata una rivalutazione tramite la scala PANSS nella quale si osservava un punteggio di 84. La valutazione CGI risultava di 6, con solo un lieve miglioramento dall’ingresso in reparto.

Data l’inefficacia della terapia antipsicotica con risperidone e stante lo sviluppo di importanti effetti collaterali (incontinenza e scialorrea), si effettuava switch ad aripiprazolo, titolato fino a 30 mg. Dal punto di vista comportamentale il paziente si mostrava più adeguato; persistevano, tuttavia, sia le tematiche deliranti che i fenomeni dispercettivi. Già a distanza di 7 giorni emergevano però evidenti effetti collaterali: il paziente appariva acatisico, rallentato e con eloquio abburattato. Si effettuava, pertanto, un periodo di wash-out farmacologico con miglioramento del quadro di acatisia.

Nel frattempo, con il supporto del fratello del paziente, risultava possibile effettuare un’analisi più approfondita di un campione della *cannabis* assunta in concomitanza dello scompenso psicotico. Le indagini rivelavano la presenza di salvinorina A, in quantità significative, che era stata assunta non consapevolmente dal paziente.

Dopo il periodo di wash-out, nel luglio 2021, a 9 settimane dall’esordio psicopatologico, a causa del persistere della sintomatologia descritta, si decideva di impostare nuovo trattamento antipsicotico con brexpiprazolo, titolato in due settimane fino al raggiungimento della dose di 4 mg *die* (in associazione con gabapentin 600 mg *die*). Nei due mesi successivi di stretto follow-up, si assisteva a una graduale e progressiva riorganizzazione del pensiero. Il paziente raccontava con maggior critica le proprie allucinazioni e l’esperienza mistica vissuta, pur faticando ancora a integrarle con un esame di realtà. L’umore si manteneva sostanzialmente nei limiti così come anche il profilo comportamentale. Persistevano moderati livelli d’ansia, reattivi al costante tentativo di ricostruire la vicenda psicotica. Dato l’emergere,

inoltre, di una discreta capacità di introspezione, veniva suggerito un percorso di psicoterapia, che il paziente intraprendeva con beneficio. Nel periodo di osservazione successivo, il paziente tollerava bene la terapia impostata, in assenza di significativi effetti collaterali.

All'ultima visita presso il CPS di appartenenza, effettuata nel dicembre 2021 (34 settimane dall'esordio psicopatologico e 25 settimane dall'impostazione di brexpiprazolo), il paziente appariva in buon compenso, riferendo un iniziale recupero del funzionamento globale, pur permanendo momenti di tensione interna con lieve ritiro sociale e moderata difficoltà nella socializzazione. Anche in questa occasione non venivano riscontrati effetti collaterali degni di nota. Alla PANSS di controllo si è osservato un punteggio di 43. Alla valutazione CGI il punteggio risultava 3.

La *Salvia divinorum*

La *Salvia divinorum* è una pianta della famiglia delle *Lamiaceae* di relativamente facile reperibilità. È presente in natura in Messico nella zona della Sierra Madre Mazateca, dove gli Indios la utilizzavano nei riti religiosi di divinazione e cura. È giunta in Europa a partire dagli anni '60. In Italia è stata aggiunta nella lista delle sostanze vietate nel 2005, gergalmente chiamata anche Maria Pastora o Ska Maria Pastora.

È uno dei pochi allucinogeni dissociativi presenti in natura. Il principio attivo in essa contenuto è la salvinorina A, un potente agonista puro del recettore kappa oppioide altamente selettivo, con un rapido e potente onset degli effetti allucinogeni¹. L'emivita del metabolita attivo nell'uomo è di pochi minuti, come osservato in studi di farmacocinetica². La durata degli effetti dipende dal metodo di assunzione: dai 5 ai 30 minuti se fumata, da 1 a 2 ore se masticata (assunzione sublinguale) e più ore se ingerita, anche se di intensità ridotta poiché di difficile assorbimento gastrointestinale². La sensibilità alla sostanza varia notevolmente da persona a persona: alcuni dosaggi sono privi di effetti per taluni soggetti, ma possono generare esperienze molto intense in altri. L'effetto pare variare notevolmente anche in funzione dell'umore della persona e al setting in cui si trova al momento dell'assunzione. Tra gli effetti descritti vi sono alterazioni della percezione visiva di natura psichedelica, oscillazioni timiche, dispercezioni somatiche e notevole sovertimento dell'esperienza sia della realtà esterna che del Sé, con impatto significativo sulla capacità di rapportarsi col mondo circostante e di definire i confini del Sé³. In studi clinici su soggetti sani e assunzione controllata di *Salvia divinorum*, sono state descritte esperienze intense caratterizzate da alterazioni della sensibilità vestibolare e proprio-

cettiva (come modifiche nell'orientamento spaziale, pressione sul corpo) e comparsa di tematiche inusuali e talvolta ricorrenti come ricordi d'infanzia, percezione distorta della realtà circostante (*cartoon-like*), contatto con entità ed esperienza di tipo mistico⁴. Sono descritti in letteratura casi di psicosi persistenti anche oltre i 4 mesi, insorti dopo l'assunzione di questa sostanza⁵.

Nella relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle Tossicodipendenze del 2021 (dati relativi all'anno 2020), la *Salvia divinorum* è catalogata tra le "Nuove Sostanze Psicoattive" e risulta essere la seconda più diffusa dopo i cannabinoidi sintetici⁶.

Brexpiprazolo

Il brexpiprazolo è un nuovo farmaco antipsicotico atipico che agisce come antagonista sui recettori serotoninergici 5HT_{2A}, 5HT_{2B}, 5HT₇ e noradrenergici alfa 1b/2c; agisce anche come agonista parziale della serotonina 5HT_{1A} e dei recettori dopaminergici D₂, D₃⁷.

È stato approvato per il trattamento della schizofrenia e come terapia aggiuntiva per la depressione maggiore⁸⁻⁹. La sua attività dopaminergica lo rende un farmaco efficace sui sintomi positivi. Le caratteristiche di modulazione sui sistemi dopaminergici e serotoninergici conferiscono a questa molecola un buon profilo di tollerabilità, con basso rischio di sviluppare effetti avversi quali acatisia e sonnolenza, sia nel breve che nel lungo periodo¹⁰⁻¹¹.

Conclusioni

Il caso osservato offre numerosi spunti di riflessione di utilità clinica.

Nella pratica clinica quotidiana, di fronte a un paziente utilizzatore di una sostanza psicoattiva che sviluppa una sintomatologia anomala rispetto all'uso cronico della stessa, è importante prendere in considerazione una possibile concomitante (ed eventualmente inconsapevole) assunzione di una nuova sostanza psicoattiva, non sempre rilevabile ai comuni test tossicologici standard. Nella raccolta anamnestica può essere pertanto dirimente indagare un eventuale cambio di canali d'acquisto della sostanza da parte del paziente. Nell'ottica di ulteriori indagini tossicologiche, non sempre subito disponibili, risulta inoltre utile una conservazione dei campioni sia ematici sia della sostanza assunta.

Con i limiti della scarsa letteratura disponibile, nel caso osservato risulta difficile concludere se lo scompenso psicotico del paziente fosse interamente attribuibile agli effetti della salvinorina A, vista anche la sua breve emivita. Appare verosimile un effetto di slatentizzazione nel contesto di una fragilità e predi-

sposizione pre-esistenti, visti gli elementi di bizzarria e vulnerabilità psicopatologica presenti in anamnesi. Inoltre, sarebbe meritevole di ulteriori approfondimenti il potenziale impatto di una assunzione non consapevole della salvinorina A. Al contrario, studi di somministrazione in setting controllato non hanno evidenziato il persistere di significativi effetti nel medio e lungo termine¹².

Ciò che concretamente è emerso dalla clinica, tuttavia, è la prolungata persistenza della sintomatologia psicotica per diverse settimane dopo l'ultima assunzione della sostanza allucinogena. In tale contesto, il decorso pare comunque aver beneficiato di un trattamento antipsicotico. In particolare, si è resa necessaria più volte una rivalutazione della terapia psicofarmacologica sia per scarsa efficacia clinica sia per la comparsa di effetti collaterali, ottenendo infine con brexpiprazolo il miglior equilibrio tra efficacia antipsicotica e tollerabilità del farmaco.

Da questa esperienza clinica emergono da un lato l'importanza di ampliare la letteratura inerente gli effetti delle nuove sostanze psicoattive in un setting real life per offrire un panorama di confronto più ampio nonché di utilità pratica nell'orientamento dei percorsi diagnostico-terapeutici individuali; dall'altro lato è stato possibile osservare l'efficacia clinica e, soprattutto, il buon profilo di tollerabilità dei nuovi farmaci antipsicotici nel trattamento di psicosi associata all'uso di sostanze psicoattive. Tali due fronti rappresentano indubbiamente ambiti meritevoli di ulteriori e più strutturati studi clinici, atti a fornire strumenti di medicina basata sull'evidenza nel contesto di una psichiatria contemporanea che sia sempre più consapevole dei propri nuovi mezzi di indagine e di cura.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Prisinzano TE. Psychopharmacology of the hallucinogenic sage *Salvia divinorum*. *Life Sci* 2005; 78: 527-31.
2. Hooker JM, Xu Y, Schiffer W, et al. Pharmacokinetics of the potent hallucinogen, salvinorin A in primates parallels the rapid onset and short duration of effects in humans. *Neuroimage* 2008; 41: 1044-50.
3. González D, Riba J, Bouso JC, et al. Pattern of use and subjective effects of *Salvia divinorum* among recreational users. *Drug Alcohol Depend* 2006; 85: 157-62.
4. Johnson MW, MacLean KA, Reissig CJ, et al. Human psychopharmacology and dose-effects of salvinorin A, a kappa opioid agonist hallucinogen present in the plant *Salvia divinorum*. *Drug Alcohol Depend* 2011; 115: 150-5.
5. Przekop P, Lee T. Persistent psychosis associated with *salvia divinorum* use. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 832.
6. Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle Tossicodipendenze in Italia, 2021. Disponibile su: <https://bit.ly/3ofPLcA> [ultimo accesso 19 luglio 2022].
7. Ward K, Citrome L. Brexpiprazole for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: an evidence-based review and place in therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15: 247-57.
8. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; 164: 127-35.
9. Hobart M, Skuban A, Zhang P, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed brexpiprazole for the adjunctive treatment of major depressive disorder: a randomized, active-referenced, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 633-42.
10. Antoun Reyad A, Girgis E, Mishriky R. Efficacy and safety of brexpiprazole in acute management of psychiatric disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2020; 35: 119-28.
11. Watanabe Y, Yamada S, Otsubo T, et al. Brexpiprazole for the treatment of schizophrenia in adults: an overview of its clinical efficacy and safety and a psychiatrist's perspective. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 5559-74.
12. Baggott MJ, Erowid E, Erowid F, et al. Use patterns and self-reported effects of *Salvia divinorum*: an internet-based survey. *Drug Alcohol Depend* 2010; 111: 250-6.