Disturbi dello spettro bipolare in età evolutiva: fenotipi clinici ed implicazioni terapeutiche

Indice generale della rivista

Authors: Gabriele Masi*, Maria Mucci*, Chiara Pfanner*, Stefania Millepiedi*°

Affiliations:

* IRCCS Stella Maris, Istituto Scientifico per la Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Calambrone (PI)

° UOC NPI – USL11 - Empoli

Corrisponding author: Gabriele Masi, gabriele.masi@inpe.unipi.it , Tel. 050-886201, Fax: 050-886273

RIASSUNTO

La ricerca più recente ha cercato di definire il sottotipo di disturbo bipolare (DB) ad esordio nell'infanzia o nell'adolescenza. A questo scopo ci siamo proposti di esplorare, in un campione naturalistico di bambini ed adolescenti con mania o episodio misto, se fosse possibile, sulla base di criteri clinici (quali la sottotipizzazione del DSM IV (DB tipo I, DB tipo II, DB tipo non altrimenti specificato (NAS)), il decorso cronico o episodico, l'umore euforico o irritabile, l'esordio prepuberale o adolescenziale e la comorbidità), definire specificatori di questa sottotipizzazione. Relativamente alla comorbidità, generalmente antecedente l'esordio del DB, sono stati esplorati due pattern prevalenti, il primo riguardante l'ADHD e gli altri disturbi dirompenti del comportamento, il secondo riguardante i disturbi d'ansia, in particolare l'associazione di multipli disturbi d'ansia (Multiple Anxiety Disorders (MAD)). Questi studi sembrano supportare un modello convergente di DB precoce, secondo il quale possono essere descritti due ampi fenotipi. Il primo fenotipo è caratterizzato da esordio più precoce, frequente comorbidità ADHD, decorso cronico, umore irritabile, frequente associazione con disturbi dirompenti del comportamento (disturbo oppositivo-provocatorio, disturbo della condotta), maggiore compromissione funzionale, minore miglioramento nel corso dei trattamenti. Il secondo fenotipo è caratterizzato da esordio più tardivo, minore comorbidità con ADHD, decorso più spesso episodico, minore associazione con disturbi dirompenti del comportamento, maggiore sensibilità ai trattamenti. Abbiamo cercato di esplorare le implicazioni di tale caratterizzazione fenotipica in termini di risposta a specifici trattamenti farmacologici. Sono necessari, alla luce delle recenti concettualizzazioni sul cosiddetto Disruptive Mood Dysregulation Disorder, ulteriori studi volti a validare tale distinzione in modo prospettico, esplorando in particolare se tali sottotipi rappresentino disturbi diversi, o se siano parte di un unico spettro di disturbi correlati ed in parte sovrapposti.

SUMMARY

Recent research has addressed the issue of subtyping juvenile bipolar disorder (BD). Accordingly, we set out to find out, in a naturalistic sample of bipolar children and adolescents with mania and mixed mania, whether useful subtyping should be based on clinical features, such as the DSM IV subtyping (BD type I, BD type II, BD type not otherwise specified (NOS)), the chronic versus episodic course, the irritable versus euphoric mood, the prepubertal versus adolescent onset, and the comorbidity. Regarding comorbidity, two main patterns have been explored, the first including pre-existing attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and related disruptive behavior disorders, the second including anxiety disorders, namely the association of co-occurring multiple anxiety disorders (MAD), usually predating the onset of bipolarity. These studies seem to support a convergent model of early-onset BD, according to which two broad phenotypes can be grossly described. The first phenotype presents the following features: early-onset, very frequent ADHD comorbidity, chronic course, irritable mood, higher superimposed comorbidity with ODD/CD, greater functional impairment, less improvement during the follow-up. The second phenotype presents the following features: later-onset, lower ADHD comorbidity, more frequent episodic course, lower externalizing comorbidity, higher sensitivity to treatments. The implications of subtyping early onset BD in terms of prediction of response to pharmacological treatments has been also addressed. Further validation of such a distinction would require prospective studies, in the light of the recent debate regarding the Disruptive Mood Dysregulation Disorder, exploring whether these subtypes represent different disorders, or whether they are part of a unique spectrum of related and partially overlapping illnesses.

INTRODUZIONE

La presentazione clinica del disturbo bipolare (DB) è frequentemente differente a seconda che l'esordio sia infantile o nell'età adulta (*Liebenluft et al, 2003; Craney et al, 2003; Masi et al 2007a*). Tali differenze sono alla base delle attuali difficoltà di una diagnosi corretta e tempestiva, con possibili implicazioni negative sulla storia naturale e sulla prognosi. Considerando queste differenze nella caratterizzazione clinica della mania, recenti studi hanno focalizzato l'attenzione sulla sottotipizzazione della mania ad esordio precoce, per definire in modo più preciso specifiche caratteristiche cliniche, allo scopo di favorire il processo diagnostico e consentire di individuare gruppi più omogenei di pazienti, in termini di presentazione, comorbidità, storia naturale e risposta ai trattamenti.

Le distinzioni tra fenotipi clinici possono essere utili quando definiscono popolazioni relativamente omogenee di pazienti, e hanno implicazioni di ricerca e cliniche, guidando la prognosi e le scelte nel trattamento. Naturalmente la validità dei fenotipi deve essere testata con studi empirici che mettano a confronto differenti sottogruppi di pazienti. Riassumeremo alcuni dei nostri studi più recenti volti ad esplorare e fornire una prima validazione empirica di tali quadri, considerando la classificazione del DSM-IV (DB tipo I, DB tipo II, DB NAS), l'età d'esordio (esordio pre-puberale o adolescenziale), il decorso (cronico/episodico), l'umore prevalente (irritabile/euforico) e le comorbidità, spesso antecedenti l'esordio bipolare, in particolere con ADHD, ma anche con disturbi d'ansia. Tali possibili specificatori verranno considerati alla luce delle loro possibili implicazioni sulle strategie di trattamento farmacologico.

SOTTOTIPIZZAZIONE SULLA BASE DELLE CATEGORIE DSM-IV-R

Secondo il DSM-IV, i DB comprendono quattro sottotipi clinici principali, DB I (con episodi maniacali o misti associati a episodi depressivi maggiori), DB II (con episodi depressivi accompagnati da episodi di ipomania, ma non da episodi maniacali), DB non altrimenti specificato (NAS), con caratteristiche del DB che non soddisfano completamente i criteri diagnostici dei tipi I e II, ed il disturbo ciclotimico. Anche sulla base delle ricerche su popolazioni adulte, è ancora dibattuto se questi sottotipi rappresentino disturbi separati o siano parte di un unico spettro. Il problema è ancora meno chiaro nel DB con esordio durante l'età infantile o l'adolescenza. Abbiamo valutato le implicazioni cliniche della categorizzazione del DSM IV in un campione di 217 soggetti, 78 dei quali (35.9%) con DB I, 97 (44.7%) con DB II e 42 (19.4%) con DB NAS (*Masi et al 2007a*) .

Per quanto riguarda l'età di esordio, i pazienti con DB NAS hanno avuto un'età di esordio più precoce del disturbo (7.8 ± 2.5 anni contro 10.3 ± 3.2 nel DB I e 10.8 ± 2.8 nel DB II) ($F=15.8$, $p<.0001$); in particolare più del 90% ha avuto un esordio prepuberale. Relativamente alla gravità, i pazienti con DB II sono risultati significativamente meno gravi clinicamente, in termini di CGI-Severity ($F=22.6$, $p<.0001$), e con una minore compromissione funzionale, valutata con la C-GAS ($F=15.4$, $p<.0001$).

La presentazione del disturbo sulla base del decorso longitudinale, dell'umore prevalente e dell'episodio indice è diversa nei tre gruppi. I pazienti con DB I e DB II presentavano la maggiore frequenza di decorso episodico, 60.3% e 61.9% rispettivamente, confrontata al 14.3% del DB NAS, ($\chi2$=29.8, p<.0001). I pazienti con DB I presentavano un umore espanso piuttosto che irritabile (67.9% contro 32.1%), mentre il pattern opposto si trova nei pazienti con DB NAS (33.3% umore elevato, 66.7% irritabile), ed i soggetti con DB II presentavano una distribuzione più omogenea ($\chi2$=13.3, p<.0001). I pazienti con DB I e DB NAS hanno avuto un episodio maniacale/misto come episodio di esordio in più dell'80% dei casi, mentre il DB II ha presentato un esordio depressivo in più del 50% dei casi (p<.0001). Sintomi psicotici sono stati molto più frequenti nei pazienti con DB I (p<.0001).

Anche il pattern di comorbidità differenziava chiaramente i tre gruppi. I soggetti con DB I hanno presentato la massima comorbidità con sintomi psicotici, superiore al 50% ($\chi2$=82.2, p<.0001). I soggetti con DB II presentavano la maggiore percentuale di comorbidità ansiosa, soprattutto con disturbo di panico (37.1% contro 15.4% in DB I e 4.8% nel DB NAS) ($\chi2$=21.3, p<.0001) e disturbo d'ansia generalizzata (42.3% contro 28.2% nel DB I e 16.7% nel DB NAS) ($\chi2$=12.8, p=.002). Soggetti con DB NAS avevano la minore comorbidità ansiosa, ma la maggiore comorbidità con disturbi dirompenti del comportamento, soprattutto ADHD (69.0% contro 35.9% nel DB I e 30.9% nel DB II) ($\chi2$=18.6, p<.0001) e disturbo oppositivo-provocatorio (52.4% contro 20.5% nel DB I e14.4% nel DB II) ($\chi2$=23.9, p<.0001). I pazienti con DB II hanno presentato la maggiore frequenza di uso di sostanze (33.0% contro 23.1% nel DB I e 5.0% nel DB NAS) ($\chi2$=12.9, p=.002), ma tale dato potrebbe essere influenzato dalla diversa età media dei 3 gruppi.

IL RUOLO DELL'ETA' D'ESORDIO

Sorprendentemente, soltanto pochi studi hanno esplorato se all'interno del DB precoce esistano delle differenze di sviluppo tra le forme ad esordio prepuberale e quelle ad esordio adolescenziale, in termini di presentazione del disturbo, pattern di comorbidità e valutazione dei trattamenti (*Findling et al, 2001; Perlis et al, 2004; Biederman et al, 2005*).

Il nostro studio (*Masi et al, 2006c*) ha confrontato 136 pazienti suddivisi sulla base di un esordio precoce (prima dei 12 anni) o adolescenziale (dopo i 12 anni). Ottanta pazienti (58.8%) avevano un DB ad esordio pre-puberale e 56 (41.2%) un DB ad esordio adolescenziale. I due gruppi non sono risultati differire per gravità alla baseline (CGI-S), compromissione funzionale (C-GAS) e miglioramento al CGI-I alla fine del follow-up. Il decorso cronico era largamente predominante nel DB ad esordio prepuberale (76.8%), mentre il decorso episodico era prevalente nell'esordio adolescenziale (57.5%) (p<.0001). Il sottotipo cronico-irritabile era più frequente nel DB ad esordio infantile, mentre il sottotipo episodico-umore espanso era prevalente nell'esordio adolescenziale. Infine nelle forme prepuberali prevaleva la comorbidità con ADHD (38.7% contro 8.9%, p=.0001) e disturbo oppositivo-provocatorio (35.9% contro 10.7%, p=.001)

IL RUOLO DEL DECORSO E DELL'UMORE PREVALENTE

Una possibile presentazione "atipica" del DB giovanile, confrontata con la forma adulta, consiste in un decorso subcontinuo e/o a rapidissima ciclicità anziché chiaramente episodico, come avviene più spesso nelle forme adulte (*Geller et al, 1995; Findling et al, 2001; Geller et al, 2004*). E' possibile che la distinzione tra decorso cronico anzichè episodico possa rappresentare un significativo specificatore clinico (*Craney et al, 2003; Leibenluft et al, 2003; Bhangoo et al, 2004*). Abbiamo esplorato le implicazioni cliniche delle diverse forme di decorso e umore prevalente (*Masi et al, 2006a*). Considerando il decorso, 77 pazienti (56.6%) hanno presentato un decorso episodico e 59 (43.4%) cronico. La larga maggioranza di pazienti con decorso episodico mostrava un gran numero di episodi della durata di almeno 7 giorni, più frequentemente sovrapposti ad una baseline caratterizzata da minore compromissione funzionale. Nei soggetti con decorso cronico la durata della malattia era almeno 6 mesi, ma in genere i pazienti restavano sintomatici per uno o due anni. I pazienti con decorso cronico erano più giovani e presentavano un esordio più precoce del DB (8.4 ± 2.9 anni contro 11.0 ± 2.9 anni, p<.0001) di quelli con decorso episodico. I due gruppi non differivano in termini di gravità alla baseline (CGI-S) o compromissione funzionale (C-GAS), ma pazienti con un decorso episodico presentavano un maggiore miglioramento clinico (CGI-I) dopo 6 mesi di follow-up (p= .008). L'umore espanso era più frequente nei pazienti con decorso episodico (64%), mentre l'umore irritabile era più frequente nei pazienti con decorso cronico (57.6%). Infine i pazienti con decorso cronico avevano una più frequente comorbidità con disturbi dirompenti del comportamento, ADHD (39.0% contro16.9%), disturbo oppositivo provocatorio (23.7% contro 9.1%) e disturbo della condotta (33.9% contro 18.2%).

Lo specificatore legato all'umore prevalente è risultato meno indicativo per una differenziazione fenotipica. 75 pazienti (55.1%) sono stati classificati come espansi e 61 (44.9%) come irritabili. I due gruppi hanno mostrato simile età ed età di esordio, gravità alla baseline e miglioramento dopo 6 mesi .

COMORBIDITA' CON ADHD

I sintomi dell'ADHD e del DB sono parzialmente sovrapponibili, e questo rende la diagnosi differenziale particolarmente complessa (*Craney et al, 2003*). Inoltre l'ADHD rappresenta la comorbidità più frequente nel disturbo bipolare pediatrico, anche se la percentuale di questa comorbidità è tuttora dibattuta in letteratura, oscillando fra il 30% e il 90%. Questa comorbidità, la cui natura è ancora oggi poco chiara, potrebbe influire su aspetti clinici, evolutivi e terapeutici (*Biederman et al, 1996; Faraone et al, 1997; Masi et al 2003, 2004a*), potendo delineare quindi un sottotipo specifico di BD (o ADHD).

Allo scopo di fare maggiore luce su questo problema, abbiamo analizzato un campione consecutivo di 98 bambini e adolescenti con DB, 37 dei quali (37.8%) presentava una comorbidità con ADHD (*Masi et al 2006b*). Un confronto tra soggetti con DB con e senza ADHD in comorbidità ha indicato che i soggetti con comobidità ADHD erano più frequentemente maschi (73.0% contro 49.2%, p=.035), e più giovani (12.0 ± 2.9 rispetto a 14.7 ± 2.6, p<.0001). L'esordio del DB era più precoce nei soggetti con comorbidità con ADHD (8.1 ± 2.8 contro11.1 ± 2.9, p<.0001). Tutti i pazienti bipolari con ADHD avevano avuto un esordio del disturbo bipolare prima dei 12 anni d'età (p<.0001).

La gravità alla baseline, il miglioramento clinico (CGI-I) e il numero di responders ai trattamenti non ha differenziato in questo studio i soggetti bipolari con e senza ADHD, ma la compromissione funzionale (C-GAS) era maggiore nei soggetti con comorbidità ADHD (p=.024). I soggetti con DB+ADHD presentavano una maggiore frequenza di disturbi dirompenti del comportamento (disturbo oppositivo provocatorio/disturbo della condotta (62.2% contro 37.7%, p=.032). Inoltre i soggetti con comorbidità ADHD hanno presentato più spesso rispetto ai soggetti senza ADHD un umore irritabile (62.2% contro 36.1%, p=.021) ed un decorso cronico (67.6% contro 32.8%, p=.002).

COMORBIDITA' CON DISTURBI D'ANSIA E DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO

Una comorbidità particolarmente significativa è quella tra i disturbi d'ansia ed il DB. Già nel 2001 avevamo sottolineato come la comorbidità ansiosa fosse molto frequente nel disturbo bipolare precoce, anche se spesso trascurata, e che nell'ambito di tale comorbidità il DOC era particolarmente rappresentato (*Masi et al, 2001*). Abbiamo successivamente esplorato questa comorbidità con due specifici studi (*Masi et al, 2004b, 2007b*). Tali studi indicano che i soggetti con DOC sono prevedibilmente meno gravi sia alla baseline che al termine del follow-up, mentre non si evidenziano differenze significative in gravità e comorbidità tra i soggetti bipolari ed i soggetti con comorbidità DOC. Il dato più rilevante era che i soggetti con DOC che sviluppavano un disturbo bipolare avevano un esordio del DOC significativamente più precoce di coloro che avevano un DOC non complicato da una comorbidità bipolare. Inoltre la tipologia delle ossessioni era più spesso di tipo esistenziale. Tali dati sono rilevanti in quanto nel corso di un trattamento del DOC con SSRI dovrebbe essere sempre monitorata la possibilità di esordio di sintomi (ipo)maniacali, magari erroneamente interpretati come un miglioramento clinico, e tale insorgenza è particolarmente importante in soggetti prepuberi, nei quali tra l'altro la interpretazione della ipomania è più complessa.

Un altro elemento significativo nell'ambito della comorbidità ansiosa è rappresentato dalla associazione tra DB e disturbo da attacchi di panico (*Masi et al, 2007c*). Tale comorbidità, così come in parte anche le altre comorbidità ansiose, appare per certi versi antitetica rispetto alle comorbidità con i disturbi dirompenti del comportamento. Essendo l'associazione con i disturbi dirompenti del comportamento un predittore importante di gravità e scarsa risposta ai trattamenti (*Masi et al, 2004a*) può spiegare il dato apparentemente contraddittorio rispetto alla letteratura degli adulti, che le forme di DB con comorbidità ansiosa siano associate a migliore prognosi e migliore risposta ai trattamenti.

In sintesi l'analisi dei fenotipi e delle comorbidità consente di ricavare significative implicazioni sul piano della espressività clinica, del decorso e della risposta ai trattamenti.

RAPPORTO TRA ESPRESSIONE FENOTIPICA E PERCORSI EVOLUTIVI

Allo scopo di valutare se le differenze fenotipiche siano o meno in rapporto con specifici percorsi evolutivi, abbiamo confrontato i due prevalenti pattern di comorbidità tipici del DB ad esordio precoce, entrambi generalmente antecedenti l'esordio del disturbo dell'umore. Il primo pattern, come precedentemente descritto, è caratterizzato da un iniziale ADHD, che si complica successivamente con una sovrapposizione di instabilità dell'umore, ed eventualmente con un disturbo della condotta (*Masi et al, 2008*). Il secondo pattern è invece caratterizzato dalla presenza di una fase iniziale internalizzante, con disturbi d'ansia, generalmente multipli (*Masi et al 2001, in stampa*), in particolare il disturbo ossessivo-compulsivo (*Masi et al, 2004b, 2007b*), ma anche il disturbo di panico (*Masi et al, 2007c*) e la fobia sociale (*Masi et al, in stampa*). Nell'ipotesi che tali diversi percorsi evolutivi possano essere associati a diversi fenotipi clinici (*Masi et al in stampa*), abbiamo confrontato 49 pazienti con DB+ADHD senza comorbidità ansiosa, 73 pazienti con DB+ disturbo multipli d'ansia, escludendo il disturbo ossessivo-compulsivo, che nelle più recenti categorizzazioni sarà inserito in un ambito diverso dai classici disturbi d'ansia, e 52 pazienti con DB senza ADHD o disturbo multiplo di ansia. I pazienti con ADHD e sovrapposizione bipolare sono risultati clinicamente diversi sia rispetti ai soggetti bipolari con disturbi multipli d'ansia, sia rispetto a quelli senza ADHD e disturbi multipli di ansia. In particolare i soggetti con ADHD sono risultati più spesso maschi, con esordio precoce di ADHD, decorso cronico, umore irritabile, maggiore gravità clinica, maggiore rischio di evoluzione verso un disturbo della condotta, e minore risposta ai trattamenti farmacologici. Invece i soggetti senza ADHD, ma con disturbo multiplo d'ansia sono risultati non diversi dai soggetti senza disturbo multiplo d'ansia e ADHD, se non per una più frequente diagnosi di DB di tipo II, un più frequente uso di antidepressivi ed un minore uso di antipsicotici. Tali dati sembrano indicare che la associazione con ADHD configura uno specifico tipo di disturbo dell'umore, diverso rispetto sia a quello dei soggetti con disturbo d'ansia sia a quello dei soggetti con DB classico, e potrebbe quindi sostenere l'opportunità di tenere separati tali soggetti, come probabilmente il DSM-V farà, includendo tali soggetti nella categoria del Disruptive Mood Dysregulation Disorder (*Liebenluft et al, 2003*).

IMPLICAZIONI SULLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Un ultimo obiettivo della nostra ricerca è stato quello di valutare se la risposta ai trattamenti farmacologici con stabilizzanti dell'umore poteva essere diversa nei diversi fenotipi, e se era possibile individuare dei predittori di risposta al trattamento con acido valproico o litio (*Masi et al 2010*). Lo studio ha incluso 266 bambini ed adolescenti, trattati in prima scelta con una monoterapia con acido valproico (VPA) (n=158, 59.4%), o litio (n=90, 33.8%), mentre 18 soggetti (6.8%) hanno ricevuto un antipsicotico atipico. Tra i soggetti che hanno ricevuto uno stabilizzante dell'umore, il 59.5% dei pazienti che assumevano VPA ed il 47.8% di quelli che assumevano litio non hanno avuto necessità di aggiunta di un secondo farmaco (l'altro stabilizzante e/o un antipsicotico). Il predittore comune di una maggiore persistenza in monoterapia sia con VPA che con litio era la minore gravità alla baseline. Alti aspetti erano invece diversi nei due farmaci, in quanto la maggiore persistenza della monoterapia con VPA era associata con la presenza di un DB tipo II e la associazione con un disturbo d'ansia, in particolare disturbo d'ansia generalizzato, disturbo d'ansia di separazione e fobie semplici, mentre la diagnosi di DB tipo I, la presenza di sintomi psicotici e di un disturbo della condotta erano associati con una minore persistenza della monoterapia con VPA. Per quanto riguarda invece la minore persistenza di una monoterapia con litio, la più giovane età dei pazienti e l'associazione con ADHD risultavano essere fattori critici, mentre non lo erano né la presenza di DB tipo I, né la presenza di sintomi psicotici e/o di disturbo della condotta. Con una regressione logistica veniva confermato l'effetto della gravità del DB alla baseline sia per il trattamento con VPA che con litio, mentre nel caso del VPA l'assenza di un disturbo d'ansia e la presenza di sintomi psicotici e di disturbo della condotta erano predittori negativi di risposta al VPA, mentre il decorso cronico, l'associazione con ADHD erano predittori negativi solo per il trattamento con litio.

CONCLUSIONI

Questi studi sembrano supportare l'ipotesi di un modello convergente di DB ad esordio precoce, secondo il quale possono essere globalmente descritti due ampi fenotipi. Il primo fenotipo presenta le seguenti caratteristiche cliniche: esordio molto precoce, comorbidità con ADHD, decorso cronico, umore irritabile, alta comorbidità con DOP/DC, maggiore impairment funzionale, minore miglioramento durante il follow up, e minore risposta ai trattamenti farmacologici, in particolare con il litio. Tali caratteristiche

cliniche soddisfano più spesso i criteri della definizione di DB NAS secondo il DSM IV. Parte di questi quadri potrebbe configurare un disturbo dell'umore distinto dal DB classico, ed in tale direzione si stanno muovendo le più recenti riflessioni nosografiche del DSM V, con la proposta del cosiddetto Disruptive Mood Dysregulation Disorder.

Il secondo fenotipo presenta le seguenti caratteristiche cliniche: esordio più tardivo, minore comorbidità con ADHD, decorso più frequentemente episodico, minore comorbidità esternalizzante, ma aumentata comorbidità internalizzante (ansia), maggiore sensibilità ai trattamenti, in particolare al trattamento con litio. Questi pazienti soddisfano prevalentemente i criteri per DB I o DB II, e rappresentano una modalità classica di espressione del DB.

Un approccio evolutivo sembra suggerire che il primo fenotipo è tipico delle forme ad esordio prepuberale, mentre il secondo è più frequente negli adolescenti. La stabilità dei due fenotipi non è ancora chiara e sono necessari più studi prospettici per definire più correttamente questo problema. Ad esempio è probabile che il primo fenotipo sia maggiormente instabile, con possibile evoluzione verso il DB, ma altrettanto possibile è l'evoluzione verso un disturbo della condotta, o verso un disturbo depressivo unipolare. Lo status del DB NAS è ancora più controverso nei bambini e negli adolescenti. Questi pazienti senza tipici episodi affettivi sono in parte coincidenti con il fenotipo ampio ("broad") o intermedio di Leibenluft et al. (*2003*). Il tono di umore prevalentemente irritabile, il decorso cronico e la stretta correlazione con ADHD e disturbo oppositivo provocatorio in termini sia di sovrapposizione sintomatologica sia di comorbidità possono giustificare dubbi circa il reale status nosologico di questa condizione clinica, come dimostra il più recente concetto di Disruptive Mood Dysregulation Disorder. Tale quadro è caratterizzato da un umore persistentemente negativo (irritabilità, rabbia, e/o tristezza), associato a gravi esplosioni comportamentali in risposta a normali condizioni di stress (>3/settimana), della durata di almeno 12 mesi, in assenza di intervalli liberi maggiori di 3 mesi, in bambini di età cronologica di almeno 6 anni, ma con esordio prima di 10 anni. Tali soggetti non devono aver presentato nell'anno precedente episodi di umore elevato e 3 sintomi tra i criteri diagnostici per mania.

Non è chiaro se un riconoscimento precoce di questi bambini possa migliorare la prognosi a medio e lungo termine. Comunque, l'esordio precoce e un prolungato mancato riconoscimento potrebbe influenzare negativamente lo sviluppo comportamentale, sociale e scolastico dei bambini affetti. Ulteriori studi di follow-up prospettici potrebbero chiarire se questi bambini e adolescenti con DB NAS che non soddisfano strettamente i criteri diagnostici del DSM IV potrebbero cristallizzare la loro sintomatologia in una presentazione più classica (affettiva ed episodica) durante lo sviluppo. Secondo dati recenti un terzo di loro presenta un possibile shift verso un DB I o DB II (*Birmaher et al, 2006*). In altri casi, potrebbero continuare a manifestare la loro presentazione "atipica", e potrebbero essere inclusi nello "spettro bipolare allargato". Infine una sostanziale minoranza di casi potrebbe seguire differenti percorsi, soprattutto verso disturbi dirompenti del comportamento o disturbi depressivi.

Altre questioni importanti sono ancora aperte, per esempio se i due fenotipi possano essere differenti in differenti famiglie, o se essi rispondano diversamente ai trattamenti farmacologici (ad es. maggiore risposta agli antiepilettici nelle forme croniche-irritabili, maggiore risposta al litio nelle forme episodiche-espanse). La nostra esperienza clinica suggerisce che, durante il follow-up, un chiaro decorso cronico precoce potrebbe essere seguito, nello stesso soggetto, da un più chiaro decorso episodico durante l'adolescenza.

Bambini e adolescenti con DB II spesso vengono a consultazione per episodi depressivi, e gli episodi ipomaniacali possono essere riconosciuti soltanto attraverso una storia attenta. Considerazioni pratiche suggeriscono che il costrutto nosologico del DB II può essere utile nella pratica psichiatrica infantile, e sottolinea la presenza di un DB "soft" con prevalenti sintomi depressivi e ansiosi, mentre l'ipomania potrebbe essere meno evidente. Il quadro clinico della ipomania è ben definito negli adulti (*Hantouche et al, 2003*), ma una chiara definizione della sua fenomenologia nei bambini e negli adolescenti richiede ulteriori ricerche. Grandiosità, umore elevato, ipersessualità, fuga delle idee e diminuito bisogno di dormire sono più frequenti del DB I, mentre più frequentemente il disturbo ipomaniacale è caratterizzato da sintomi non euforici (iperattività, agitazione, umore disforico-irritabile), alternati e/o frammisti con sintomi depressivi, spesso associati con temperamento ciclotimico (*Hantouche et al, 2003*). La prevalenza di sintomi depressivi, la difficoltà di riconoscimento della ipomania e la comorbidità con disturbi ansiosi aumenta il rischio di diagnosi di un disturbo depressivo unipolare e l'utilizzo di una monoterapia con antidepressivi, con possibile peggioramento affettivo e comportamentale (*Faedda et al, 2004*). Il riconoscimento di questo sottotipo clinico è clinicamente rilevante, poichè un intervento precoce può ridurre il rischio a lungo termine di abuso di sostanze e di suicidio.

RIFERIMENTI

1. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. Am J Psychiatry. 2003; 160:430-437
2. Craney JL, Geller B. A prepubertal and early-onset bipolar disorder-I phenotype: review of phenomenology and longitudinal course. Bipolar Disorder. 2003; 5:243-256.
3. Masi G, Perugi G, Millepiedi S et al. Clinical implications of DSM-IV subtyping of bipolar disorders in referred children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007a; 46: 1299-1306.
4. Findling RL, Gracious BL, McNamara NK, Youngstrom EA, Demeter C, Calabrese JR. Rapid, continuous cyclyng and psychiatric comorbidity in pediatric bipolar disorder. Bipolar Disorders. 2001; 3:202-210.
5. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LBet al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). Biol Psychiatry. 2004; 55: 875-881.
6. Biederman J, Faraone SV, Wozniak J et al. Clinical correlates of bipolar disorder in a large, referred sample of children and adolescents. J Psychiatr Res. 2005; 39: 611-622.
7. Masi G, Perugi G, Millepiedi S et al. Developmental differences according to age of onset in juvenile bipolar disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2006c; 16: 679-685.
8. Geller B, Sun K, Zimerman B, Luby J, Frazier J, Williams M. Complex and rapid cycling in bipolar children and adolescents: a preliminary study. J Affect Disord. 1995; 34:259-268

9. Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. Arch Gen Psychiatry. 2004; 61: 459-467.

10. Bhangoo RK, Dell ML, Towbin K et al. Clinical correlates of episodicity in juvenile mania. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2004; 13:507-514.

11. Masi G, Toni C, Perugi G et al. The clinical phenotypes of juvenile bipolar disorder: toward a validation of the episodic-chronic distinction. Biol Psychiatry. 2006a; 59: 603-610.

12. Biederman J, Faraone S, Mick E et al. Attention deficit and hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996; 35:997-1008.

13. Faraone SV, Biederman J, Wozniak J, Mundy E., Mennin D, O'Donnell D. Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.1997; 36:1046-1055.

14. Masi G, Toni C, Perugi G et al. Externalizing disorders in consecutively referred children and adolescents with bipolar disorder. Compr Psychiatry. 2003; 44:184-189.

15. Masi G, Perugi G, Toni C et al. Predictors of treatment non-response on bipolar children and adolescents with manic or mixed episodes. J Child Adolesc Psychopharmacol . 2004a14:403-412.

16. Masi G, Toni C, Perugi G at al.Attention deficit hyperactivity disorder – bipolar comorbidity in children and adolescents. Bipolar Disorders. 2006b; 8: 373-381.

17. Masi G, Toni C, Perugi G, Mucci M, Millepiedi S, Akiskal HS. Anxiety comorbidity in consecutively referred children and adolescents with bipolar disorder: a neglected comorbidity. Canadian Journal of Psychiatry. 2001; 46: 766-771

18. Masi G, Perugi G, Toni C et al. Obsessive-compulsive- bipolar comorbidity: focus on children and adolescents. Journal of Affective Disorders. 2004b; 78: 175-183.

19. Masi G, Perugi G, Millepiedi S et al. Bipolar comorbidity in pediatric obsessive-compulsive disorder: clinical and treatment implications. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2007b; 17: 475-486.

20. Masi G, Perugi G, Millepiedi S et al. Clinical and research implication of panic-bipolar comorbidity in children and adolescents. Psychiatry Res. 2007c; 153: 47-54.

21. Masi G, Milone AR, Manfredi A, Pari C, Paziente A, Millepiedi S. Comorbidity of conduct disorder and bipolar disorder in referred children and adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2008; 18: 271-279.

22. Masi G, Mucci M, Pfanner C, Berloffa S, Magazù A, Perugi G. Developmental pathways for different subtypes of early-onset bipolarity. J Clin Psychiatry, in stampa.

23. Masi G, Perugi G, Millepiedi S et al. Pharmacological response in juvenile bipolar disorder subtypes: a naturalistic retrospective examination. Psychiatry Res. 2010; 177: 192-198.

24. Birmaher B, Axelson D, Strober M et al. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. Arch Gen Psychiatry. 2006; 63: 175-186.

25. Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP, Austin NB. Treatment-emergent mania in pediatric bipolar disorder: a retrospective case review. J Affect Disorder. 2004; 82:149-158.

26. Hantouche EG, Angst J, Akiskal HS. Factor structure of hypomania: interrelationships with cyclothymia and the soft bipolar spectrum. J Affect Disord. 2003; 73: 39-47.