Il disturbo ossessivo-compulsivo in età evolutiva: differenziazione fenotipica ed implicazioni terapeutiche

Indice generale della rivista

Authors: **Stefania Millepiedi*, Gabriele Masi**, Chiara Pfanner*****

Affiliations

* Neuropsichiatria Infantile, UOC NPI USL11 Empoli- IRCCS Fondazione Stella Maris per la Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Calambrone, Pisa

** Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Fondazione Stella Maris per la Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Calambrone, Pisa

*** Psichiatra- IRCCS Fondazione Stella Maris per la Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Calambrone, Pisa

Corresponding Author : Stefania Millepiedi, **stefania.millepiedi@usl11.toscana.it**, tel. 0571-704688, fax 0571-704697

RIASSUNTO

Il Disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC) a esordio in età evolutiva è un disturbo non raro e spesso caratterizzato da alti livelli di sofferenza soggettiva e da marcato impatto sul funzionamento globale socio-familiare e scolastico, con significativa interferenza sulla qualità di vita del paziente. Malgrado il DOC sia considerato un disturbo unitario, si possono individuare, con una analisi fattoriale, diverse dimensioni sintomatologiche con specifiche implicazioni cliniche, tali da definire fenotipi differenti di malattia: Contaminazione/Pulizia; Ordine/Simmetria; Ossessioni Aggressive-Sessuali-Religiose; Accumulo. Il DOC in età evolutiva si presenta spesso in comorbidità con altri disturbi psicopatologici, in particolare con disturbi d'ansia, disturbi depressivi e disturbo da tic, inoltre un crescente numero di studi riporta una significativa comorbidità anche con altri quadri psichiatrici come i disturbi del comportamento e il disturbo bipolare. Sebbene l'efficacia della psicoterapia (in particolare della psicoterapia cognitivo-comportamentale) e di interventi di tipo psicoeducativo siano ampiamente riportati in letteratura, una parte dei pazienti con DOC risulta non responsivo ad interventi di tipo non farmacologico. Gli SSRI (sertralina, fluvoxamina) sono i farmaci di prima scelta, ma almeno il 40% dei pazienti non risponde adeguatamente alla monoterapia con SSRI e richiede strategie terapeutiche aggiuntive. Tali aspetti saranno analizzati in questa review, che raccoglie alcuni dei contributi che il nostro gruppo ha sviluppato negli anni, analizzando in particolare i rapporti tra fenotipi clinici, comorbidità e trattamento farmacologico.

SUMMARY

Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a common, distressing and debilitating disorder, which can cause a significant impairment in academic, social and family functioning. Although OCD has been considered an unitary disorder, factor-analytic studies of patients with OCD have identified different symptoms dimensions with specific clinical implications. It is possible to delineate four different OCD phenotypes: Contamination/Cleaning, Order/Symmetry, Obsessions Aggressive-Sexual-Religious and Hoarding. High rates of comorbidity are observed in pediatric OCD, mainly with anxiety disorders, major depression and tic disorder, although increasing reports on comorbidity with disruptive behavior disorder and bipolar disorder have found as well. Although the effectiveness of psychoterapy (mainly cognitive behavioral therapy) and psychoeducational intervention has been reported, several OCD patients can be refractory to non-pharmacologic interventions. Effectiveness of serotonin reuptake inhibitors (sertraline and fluvoxamine) has been supported by several studies, but nearly 40% of OCD patients experience poor or no improvement with these treatments suggesting the need for augmenting strategies. The aim of this paper is to present our studies about OCD, with a special attention towards clinical phenotypes, comorbidity and pharmacological treatment.

INTRODUZIONE

Il Disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC) pediatrico, con esordio prima dei 18 anni di età, è un disturbo caratterizzato da alti livelli di sofferenza soggettiva e da marcato impatto sul funzionamento globale socio-familiare e scolastico, con significativa interferenza sulla qualità di vita del paziente (Geller et al, 1998; Chabane et al, 2005; Masi et al, 2010a). Il DOC è inserito dai più comuni sistemi categoriali nell'ambito dei disturbi d'ansia, pur essendo probabilmente un'entità autonoma, che individua uno spettro psicopatologico specifico. Intorno al DOC si situano una serie di disturbi ad esso connessi sul piano fenomenologico, fisiopatologico e neurobiologico, che definiscono nel loro complesso il cosiddetto spettro ossessivo-compulsivo. Rientrano in tale ambito ad es. il disturbo da dimorfismo corporeo o la tricotillomania, e, in modo indiretto, altri comportamenti caratterizzati dalla tendenza a dover ripetere comportamenti non adattivi, che vengono messi in atto in modo impulsivo, e che rientrano quindi nel disturbo da discontrollo degli impulsi, quali il disturbo esplosivo intermittente, il gioco d'azzardo compulsivo, la tendenza compulsiva a fare acquisti, e in genere le diverse dipendenze comportamentali (es. da computer), nelle quali però, a differenza delle compulsioni, la attuazione dei comportamenti ripetitivi si associa ad uno stato di piacere.

Il DOC è una patologia relativamente frequente in età evolutiva, essendo la sua prevalenza in adolescenza stimata tra l'1 ed il 3%. Mentre in età adulta non ci sono significative differenze di sesso, in età evolutiva c'è una prevalenza nel sesso maschile. Spesso è presente un fondo temperamentale antecedente, caratterizzato da perfezionismo ansioso, meticolosità, attenzione ai dettagli e desiderio di compiacere, ma alcuni soggetti possono essere irritabili, oppositori ed impulsivi.

Il quadro clinico è caratterizzato da ricorrenti ossessioni o compulsioni o entrambe, che possono avere un esordio acuto o insidioso. Nella maggior parte dei casi sono presenti sia ossessioni che compulsioni. La componente egodistonica, rappresentata dal conflitto che il soggetto sente tra le ossessioni-compulsioni e la propria volontà, non sempre è presente in età evolutiva, quando il bambino sembra aderire con convinzione alle ossessioni, apparentemente privo di ogni critica sulla irragionevolezza del proprio comportamento. Il DSM IV ha inserito l'assenza di consapevolezza (o insight) come specificatore che individua un sottotipo di DOC, nel quale il confine con manifestazioni psicotiche simil-deliranti è talvolta piuttosto labile. Tali forme con scarso insight sono gravate, in particolare in soggetti adulti, da una peggiore prognosi.

Malgrado il DOC sia considerato un disturbo unitario, si possono individuare, con una analisi fattoriale, diverse dimensioni sintomatologiche con specifiche implicazioni cliniche, tali da definire fenotipi differenti di malattia. Nel DOC dell'adulto, secondo un modello dimensionale a quattro fattori, sono stati identificati da Leckman et al. (1997), 4 fenotipi prevalenti: Contaminazione/Pulizia; Ordine/Simmetria; Ossessioni Aggressive-Sessuali-Religiose; Accumulo. Si discute attualmente sulla opportunità di mantenere le ossessioni e compulsioni di accumulo all'interno del DOC (Storch et al, 2007), ma in questa review manterremo le quattro classiche dimensioni del DOC. Anche nella fascia di età infantile/ adolescenziale sono state esplorate e confermate le stesse dimensioni sintomatologiche (Masi et al, 2005; Stewart et al, 2008). Nell'ambito della varietà fenotipica nel DOC pediatrico è possibile quindi una sottotipizzazione in grado di individuare, sulla base del quadro sintomatologico, fenotipi con specifiche peculiarità dal punto di vista della comorbidità, del decorso del disturbo e della risposta ai trattamenti.

Esistono forme lievi e transitorie di ossessioni o rituali in età evolutiva, che possono non differenziarsi dalle forme clinicamente rilevanti per il loro contenuto, mentre si differenziano per la gravità, la frequenza e l'evoluzione. Nei casi meno gravi apparentemente il soggetto non sembra provare ansia o tensione, anche se la percezione della atipicità dei suoi comportamenti può portare a nasconderli agli altri, almeno finchè non sono eccessivamente intensi e pervasivi. Indici di una possibile presenza di DOC in bambini o adolescenti sono ad es. l'eccessiva meticolosità nella preparazione dei compiti, al punto da perdere diverse ore per compiti agevolmente alla propria portata; oppure la lettura ripetuta di brani scolastici, o la cancellatura di ogni piccola imperfezione, o ancora il ripassare con la penna le lettere appena scritte. Altri comportamenti che dovrebbero essere considerati degni di attenzione sono la presenza di esagerati timori su malattie proprie o altrui, rituali atipici o eccessivi sulle funzioni escretorie o sull'addormentamento, richieste ai familiari di ripetere parole o frasi, o collezioni di oggetti strani o atipici. Transitori comportamenti di questo tipo sono comuni, ma se si irrigidiscono, determinando di fatto una interferenza con la vita quotidiana dovrebbe essere necessario approfondirne la natura.

Il DOC pediatrico è frequentemente in comorbidità con altri disturbi, dai disturbi d'ansia a quelli dell'umore, dai disturbi dirompenti del comportamento ai tic/sindrome di Tourette. Una forma di compulsività particolarmente drammatica è quella che si riscontra nei disturbi pervasivi dello sviluppo, sia di tipo autistico che non autistico, come la sindrome di Asperger. La natura del rapporto tra queste manifestazioni e quelle tipiche del DOC è ancora discusso, anche nelle sue implicazioni farmacoterapeutiche (efficacia dei farmaci serotonergici).

L'età di esordio del disturbo (infanzia vs adolescenza) può influenzare l'espressività del pattern clinico, ad es. in termini di maggiore associazione con ADHD nelle forme ad esordio infantile, e di maggiore associazione con sintomi psicotici nelle forme ad esordio adolescenziale (Geller et al, 2001).

CARATTERIZZAZIONE CLINICA

In un primo studio abbiamo analizzato le implicazioni della caratterizzazione fenotipica su un campione di 94 soggetti con DOC pediatrico, con particolare riferimento alla efficacia della farmacoterapia e delle possibili ragioni di non-risposta al trattamento (Masi et al, 2005). Tale studio, oltre a valicare la sottotipizzazione fenotipica di Leckman in bambini ed adolescenti, indicava che il sottotipo con contaminazione e lavaggi era associato a minore gravità. La comorbidità era particolarmente elevata, non solo con disturbi internalizzanti, ma anche con ADHD (circa il 25%). Sulla base del CGI-Improvement, il 67% era risultato responder ai trattamenti farmacologici, ma solo il 50% aveva risposto alla monoterapia con SSRI, mentre il restante 50% aveva richiesto altri farmaci.

In uno studio successivo (Masi et al, 2010a), su un campione molto più ampio (257 soggetti, 174 maschi e 83 femmine, range di età 6-18 anni, età media 13.6 ± 2.8 anni, età media di esordio del DOC 10.1 ± 2.9 anni), valutati con una intervista diagnostica (K-SADS), abbiamo caratterizzato ulteriormente alcuni degli aspetti descritti in precedenza. Il rapporto maschi:femmine è stato di 2:1. I sintomi di ordine e simmetria sono risultati più frequenti nei maschi, quelli di contaminazione-lavaggio nelle femmine. Le forme ad esordio prepuberale hanno presentato una maggiore comorbidità con tic e disturbi dirompenti del comportamento. Il fenotipo più frequente è risultato quello di ordine e simmetria (39.3%), seguito dalle ossessioni sessuali-religiose ed aggressive e compulsioni di controllo (34.2%), poi contaminazione e lavaggio (20.6%) ed infine le ossessioni e compulsioni di accumulo (5.8%). I pazienti con sintomi di ordine e simmetria hanno la più elevata comorbidità con tic (42.6%) e la più bassa comorbidità con ansia e depressione. I pazienti con sintomi di contaminazione e lavaggio erano i meno gravi e associati alla minore compromissione funzionale, avevano la più elevata comorbidità con ansia e depressione, e avevano ricevuto più raramente antipsicotici. Le forme caratterizzate da accumulo erano associate alla maggiore gravità e

alla più frequente associazione con fobia sociale e disturbo bipolare. Il DOC associato a tic era associato a maggiore prevalenza nei maschi, a un esordio più precoce, a una maggiore comorbidità con ADHD e disturbi dirompenti del comportamento.

L'associazione con ADHD caratterizzava un esordio più precoce di DOC e una minore risposta ai trattamenti. Tale associazione, poco studiata nella letteratura, è molto importante sul piano clinico, in quanto i due disturbi possono mascherarsi vicendevolmente, con negative implicazioni sul trattamento (Geller et al, 2002; Masi et al, 2006). La comorbidità con ADHD è particolarmente frequente nel sesso maschile, si associa a un esordio più precoce del DOC, a una maggiore compromissione funzionale, e a una più frequente comorbidità, in particolare con disturbo bipolare, tic / sindrome di Tourette, ed altri disturbi dirompenti del comportamento. Invece la fenomenologia delle ossessioni e compulsioni non è influenzata dalla associazione con ADHD.

Una comorbidità particolarmente significativa, anche se in parte discussa, è quella tra DOC e disturbo bipolare. In uno studio del 2001 avevamo evidenziato come la comorbidità ansiosa fosse molto frequente nel disturbo bipolare precoce, e che nell'ambito di tale comorbidità il DOC era particolarmente rappresentato (Masi et al, 2001). Successivamente questa comorbidità è stata ulteriormente studiata (Masi et al, 2004, 2007) e abbiamo delineato che i soggetti con disturbo bipolare associato al DOC sono meno gravi sia alla baseline che al termine del follow-up, mentre non si evidenziavano differenze significative in termini di 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.

IL TRATTAMENTO

Oltre ad un intervento psicoeducativo con i soggetti affetti e con le famiglie, volto a spiegare la natura del disturbo e le più generali strategie di gestione, gli interventi di elezione sono di tipo psicoterapico e farmacologico (POTS Team, 2004; Masi et al, 2009). Il DOC rappresenta una tra le entità cliniche nelle quali con maggiore successo sono stati sperimentati interventi terapeutici non farmacologici, prevalentemente orientati in senso cognitivo-comportamentale. Lo scopo del trattamento è quello di favorire la interiorizzazione di strategie che aumentano la capacità dei soggetti di resistere alle ossessioni e compulsioni. I dati disponibili in letteratura si riferiscono soprattutto a soggetti adulti, ma stanno aumentando dati su protocolli definiti per l'età evolutiva, che indicano una efficacia analoga, soprattutto per le forme con prevalente componente compulsiva. Naturalmente esistono diverse forme di adattamento delle tecniche (con diverso equilibrio tra interventi cognitivi e comportamentali) in rapporto alle diverse forme cliniche (diversi contenuti delle idee ossessive e dei comportamenti ritualistici), ai diversi temperamenti ed alle diverse comorbidità (es. esternalizzate versus internalizzate). La psicoterapia non solo è in grado di potenziare l'efficacia della farmacoterapia, ma consente di ampliare l'impatto della farmacoterapia su diversi aspetti della vita quotidiana, e riduce il rischio di ricadute dopo sospensione della terapia farmacologica. Spesso è necessario un coinvolgimento dell'intero nucleo familiare nell'intervento terapeutico, al fine di favorire un omogeneo atteggiamento nei confronti delle ossessioni e delle compulsioni, consentire la loro comprensione o il loro riconoscimento, e ristrutturare i comportamenti meno adattivi.

Nelle forme più gravi ed invalidanti o con più complesse comorbidità, nelle quali non è facile ottenere una compliance adeguata, la farmacoterapia, da sola o associata al trattamento psicoterapico, può favorire una più rapida attenuazione della sintomatologia (POTS Team, 2004). Farmaci di prima scelta sono gli SSRI (sertralina e fluvoxamina hanno l'indicazione anche per l'età evolutiva) e, come seconda scelta la clomipramina; tuttavia non è rara una risposta insoddisfacente alla monoterapia dei farmaci serotonergici. Una metanalisi comprendente 6 trials controllati contro placebo e 705 soggetti ha evidenziato che la risposta favorevole era presente nel 52% dei trattati con SSRI e nel 32% dei trattati con placebo, con un Number Needed to Treat di 6, numero che, seppure significativamente migliore di quando gli SSRI sono trattati per la depressione infantile (Bridge et al, 2007) indica che una significativa parte dei pazienti non migliora dopo la monoterapia con SSRI.

Allo scopo di valutare la risposta al trattamento farmacologico in bambini ed adolescenti con DOC, abbiamo sottoposto a revisione una prima casistica di bambini ed adolescenti seguiti naturalisticamente durante un trattamento con SSRI. Il campione era costituito da 257 pazienti consecutive (174 maschi e 83 femmine, età media 13.4± 2.7 anni), diagnosticati con una intervista diagnostica (K-SADS-PL) secondo i criteri del DSM IV. 89 pazienti (40.4%) hanno ricevuto una monoterapia con SSRI. Confrontati con coloro che hanno ricevuto una politerapia, quelli con monoterapia erano più giovani al momento della consultazione, meno gravi alla baseline, e avevano una più frequente comorbidità con disturbi d'ansia e depressivi, mentre i pazienti in politerapia avevano più elevata comorbidità con disturbo bipolare e disturbi dirompenti del comportamento. 135 pazienti (61.4%) hanno presentato una risposta positiva e sono stati considerati responders. Nel confronto tra responders e non responders al termine del follow-up, è risultato che, indipendentemente dal tipo di trattamento farmacologico (mono o politerapia), i responders erano meno gravi alla baseline, più giovane alla prima consultazione, e più frequentemente presentavano il fenotipo Contaminazione/Lavaggio, e meno frequentemente il fenotipo Accumulo. Inoltre una risposta negativa era associate a più frequente comorbidità con disturbo della condotta e disturbo bipolare, e a minore comorbidità con disturbo d'ansia generalizzato e disturbo di panico. 43 pazienti hanno ricevuto una co-terapia con antipsicotici atipici come strategia di potenziamento e 25 (58.1%) sono divenuti responders. Questi dati indicano che anche se la monoterapia con SSRI è efficace in circa la metà dei casi, strategie di potenziamento possono aumentare la percentuale di responders. E' inoltre possibile definire possibili predittori positivi e negativi di risposta, compresi i fenotipi clinici. Tra questi è da sottolineare l'età alla prima consultazione, che suggerisce che un più lungo periodo privo di trattamento può avere un impatto negativo sull'esito finale (Masi et al, 2010a).

IL TRATTAMENTO DELLE FORME FARMACO-RESISTENTI

Come ricordato in precedenza, non è raro che una terapia con un primo e un secondo SSRI o clomipramina possano non essere efficaci, e che sia necessaria una strategia di potenziamento, generalmente con antipsicotici (Bloch et al, 2006). Sfortunatamente i dati relativi al potenziamento in età evolutiva sono ancora scarsi, e prevalentemente limitati al risperidone. Lo studio precedentemente descritto riportava che nella nostra casistica il 58.1% dei soggetti ha risposto ad un potenziamento con atipici (Masi et al,

2010a). In uno studio più recente abbiamo voluto esplorare più direttamente l'efficacia del potenziamento con il più recente atipico, l'aripiprazolo, in combinazione con SSRI, in soggetti che non avevano risposto a due iniziali trattamenti con SSRI. Hanno partecipato allo studio 39 adolescenti (28 maschi e 11 femmine, età media 14.6 ± 1.2 anni). La dose finale di aripiprazolo era 12.2 ± 3.4 mg/die. Al termine del follow-up, 27 pazienti (59.0%) hanno presentato un CGI-I 1 or 2 ed un CGI-Severity 3 o inferiore, e sono stati considerati responders. Il CGI-Severity è migliorato da 6.0 ± 0.9 alla baseline a 3.5 ± 1.0 al termine del follow-up (p<.0001), e la Children-Global Assessment Scale (C-GAS) è migliorata da 39.2 ± 5.8 a 49.8 ± 9.0 (p<.0001). Confrontati con i non responders, i responders avevano una minore compormissione funzionale alla baseline (C-GAS), ma non una minore gravità. I sottotipi di DOC, la comorbidità e l'assenza di insight non hanno influenzato la risposta al trattamento. Il potenziamento con aripiprazolo è stato ben tollerato, con modesta e transitoria agitazione (10.3%), modesta sedazione (10.3%) e disturbo del sonno (7.7%), ma nessuno di tali effetti ha comportato la sospensione del farmaco (Masi et al, in stampa).

IL TRATTAMENTO DELLA COMORBIDITA' TRA DOC E TIC

L'associazione tra DOC e tic (inclusa la sindrome di Tourette) individua uno specifico sottotipo di DOC, a prevalenza maschile, esordio più precoce, più frequente fenotipo di ordine e simmetria e più frequente comorbidità con ADHD e disturbi dirompenti del comportamento. (Geller et al, 2001; Masi et al, 2010b). Tale comorbidità è bidirezionale, con il 20-60% di soggetti con tic che presentano un DOC, ed il 20-38% di pazienti con DOC che presentano un disturbo da tic. La associazione con tic definisce una minore risposta ai trattamento con SSRI, sia negli adulti che nei bambini. Nello studio POTS (March et al, 2007), la sertralina è superiore al placebo nei pazienti con DOC senza tic, mentre nei pazienti con tic la differenza non è significativa. In questi casi l'associazione con atipici rappresenta la strategia terapeutica più frequente. In un nostro recente studio (Masi et al, in stampa) abbiamo valutato l'efficacia di un potenziamento di SSRI con aripiprazolo o con risperidone in 120 soggetti con DOC associato a tic. I 69 che non hanno risposto ad una iniziale terapia con SSRI sono stati inclusi nello studio (62 maschi, età media 13.7 ± 2.4 anni). 35 hanno ricevuto un potenziamento con risperidone, (1.7±0.8 mg/die), mentre 34 hanno ricevuto un potenziamento con aripiprazolo (8.9 ± 3.1 mg/die). Al termine del follow-up, la Clinical Global Impression-Severity score (CGI-S) è migliorata da 5.6±0.8 alla baseline a 3.2±0.9 al termine del follow-up (p<.0001), mentre la Children-Global Assessment Scale (C-GAS) è migliorata da 40.3±5.2 a 53.8±9.2 (p<.0001). 39 pazienti (56.5%) sono risultati responders. Confrontati con i non responders, essi erano meno gravi alla baseline, in termini di gravità clinica (CGI-S) (p<.0001) and e compromissione funzionale (C-GAS) (p.<.0001), mentre i sottotipi di DOC e la comorbidità non hanno influenzato la risposta clinica. Infine 47 pazienti (68.1%) sono significativamente migliorati nella sintomatologia ticcosa, senza differenza tra risperidone e aripiprazolo. In conclusione nel DOC associato a tic il potenziamento con risperidone o aripiprazolo può rappresentare una possibile opzione terapeutica. Nessuno dei pazienti ha dovuto interrompere il trattamento per effetti indesiderati, ma 7 pazienti che assumevano risperidone (20.0%) hanno avuto un incremento ponderale superiore al 7% e 5 (14.3%) hanno presentato lieve o moderata sedazione, mentre 4 tra coloro che ricevevano aripiprazolo (11.8%) hanno presentato lieve o moderata agitazione.

CONCLUSIONI

I nostri studi hanno esplorato le caratteristiche cliniche, le varianti fenotipiche, la comorbidità ed il trattamento farmacologico del DOC pediatrico in un vasto campione di bambini ed adolescenti, afferiti alla nostra Unità per disturbi d'ansia e dell'umore. Sono state analizzate le caratteristiche cliniche alla baseline (sintomatologia, gravità, compromissione funzionale e comorbidità) nei 4 fenotipi identificati in base alle dimensioni sintomatologiche secondo Leckman. Particolare attenzione è stata posta alla comorbidità con disturbi particolarmente tipiche della età pediatrica, quali tic/sindrome di Tourette ed ADHD.

Nonostante le limitazioni relative al fatto che l'afferenza è limitata ad un unico centro, e che i dati sul trattamento si basano su studi non controllati, i nostri studi possono contribuire ad un approfondimento sulle implicazioni della sottotipizzazione del DOC in base ai fenotipi sintomatologici ed al profilo di comorbidità. L'identificazione di sottotipi specifici nei bambini e negli adolescenti, in particolare quelli associati ai disturbi esternalizzati e quelli con sintomi di Accumulo, potrebbero avere importanti ed utili implicazioni sul piano clinico/prognostico e quindi sulla scelta del trattamento. Inoltre il fatto che la popolazione sia costituita da soggetti non selezionati, e trattati come accade nella normale pratica clinica, aumenta ulteriormente la trasferibilità dei dati alla pratica clinica quotidiana.

RIFERIMENTI

1. Geller DA, Biederman J, Jones J et al. Is juvenile obsessive compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1998; 37: 420-427.

2. Chabane N, Delorme R, Millet B, Mouren MC, Leboyer M, Pauls D. Early-onset obsessive-compulsive disorder: a subgroup with a specific clinical and familial pattern? J Child Psychol Psychiatry. 2005; 46:881-887.

3. Masi G, Millepiedi S, Perugi G et al. A naturalistic exploratory study of demographic, phenotipic and comorbid features in pediatric obsessive-compulsive disorder. Psychopathology. 2010a; 43(2): 69-78.

4. Leckman JF, Grice DE, Boaedman J et al. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry. 1997; 154:911-917

5. Storch E, Lack C, Merlo L et al. Clinical features of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and hoarding symptoms. Compr Psychiatry. 2007;48, 313-318.

6. Masi G, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Milantoni L, Arcangeli F. A naturalistic study of referred children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005; 44(7):673-681.

7. Stewart SE, Rosario MC, Baer L et al. Four-factor structure of obsessive compulsive disorder symptoms in children, adolescent and adults. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2008; 47:763-772.

8. Geller DA, Biederman J, Faraone S et al. Developmental aspects of obsessive compulsive disorder: findings in children, adolescents, and adults. J Nerv Ment Dis. 2001; 189:471-477.

9. Geller DA, Biederman J, Faraone S et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with obsessive compulsive disorder: fact or artifact? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002; 41:52-58.

10. Masi G, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Pfanner C, Arcangeli F. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and ADHD in referred children and adolescents. Comprehens Psychiatry. 2006; 47(1): 42-47.

11. 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. Canad J Psychiatry.2001; 46, 766-771

12. Masi G, Perugi G, Toni C et al. Obsessive-compulsive- bipolar comorbidity: focus on children and adolescents. J Affect Disord. 2004; 78 (3), 175-183.

13. Masi G, Perugi G, Millepiedi S et al. Bipolar comorbidity in pediatric obsessive-compulsive disorder: clinical and treatment implications. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2007; 17 (4): 475-486.

14. Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. J Am Med Assn 2004; 292:1969-1976.

15. Masi G, Millepiedi S, Perugi G et al. A naturalistic retrospective study of pharmacotherapy in pediatric obsessive-compulsive disorder. CNS Drugs. 2009; 23(3): 241-252.

16. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Med Assn. 2007; 297(15): 1683-1696.

17. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B et al. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. Mol Psychiatry. 2006; 11(7): 622-632.

18. Masi G, Pfanner C, Brovedani P. Antipsychotic augmentation in tic-related obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Eur Neuropsychopharmacol , in stampa

19. Masi G, Pfanner C, Millepiedi S, Berloffa S. Aripiprazole augmentation in 39 adolescents with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychopharmacol. 2010b; 30 (6): 688-693.

20. March JS, Franklin ME, Leonard H, et al. Tics moderate treatment outcome with sertraline but not cognitive –behavior therapy in pediatric obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry 2007; 61(3):344-347.