

L'inquadramento nosografico dei disturbi dell'umore: dai sintomi alla diagnosi, dalla diagnosi alla terapia

Nosographic classification of mood disorders: from symptoms to diagnosis and treatment

Andrea Aguglia ¹, Umberto Albert ¹, Francesca Barbaro ¹, Giuseppe Maina ¹, Filippo Bogetto ¹

¹ Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino, Italia

Abstract

Mood disorders represent a main health concern, due to their high prevalence in the general population and because they are related to a severe worsening of quality of life and psychosocial functioning of those who are affected. Because of the importance of such diseases, that, according to WHO, might become the major cause of morbidity by 2020, an efficacious, targeted and precise approach is essential in everyday clinical practice. This article reviews the methods of diagnostic approach, with the aim of describing the different phases of nosographic classification of mood disorders and their meaning. In particular, the most reliable classification distinguishes between unipolar (major depressive disorder) and bipolar (type I and II) disorders: the right differential diagnosis is important because there are great differences in the optimal management of these conditions (antidepressants vs. mood stabilizers) and diagnostic errors can potentially worsen the patient's prognosis. In conclusion, the right nosographic classification allows the right therapeutic and prognostic approach. This may result in higher rates of remission and response, thus improving patient's quality of life and overall wellness.

Keywords

Mood disorders; Major depressive disorder; Bipolar disorder; Psychiatric diagnosis; Treatment

Corresponding author

Dott. Umberto Albert
Via Cherasco, 11 – 10126 Torino
Email: umberto.albert@unito.it
Tel. 011/6335425; Fax: 011/6334341

Disclosure

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in merito agli argomenti e ai farmaci citati nel presente articolo

Introduzione

Per quanto possa apparire eccessivamente semplificativo, è possibile suddividere la globalità della psiche in funzioni differenti. Tenendo presente che nell'ambito del normale funzionamento psichico tali funzioni sono strettamente correlate tra loro, è possibile descriverle singolarmente: tra esse possiamo annoverare l'affettività, la quale rappresenta la sfera dei sentimenti e delle emozioni che interagisce con la sfera motoria e intellettuale di un individuo [1]. Uno dei principali fenomeni affettivi è rappresentato dall'umore che, facendo riferimento al pensiero di Lersch, si può definire come «la tonalità, il colorito affettivo vitale che condiziona permanentemente in un modo o in un altro, la nostra esistenza» [2]. Mentre compiamo qualsiasi attività, come pensare, ricordare o agire, il tono dell'umore di base oscilla fisiologicamente con variazioni dal ritmo più vario (minuti, ore o giorni); quindi, il tono timico «varia per lo stesso soggetto da momento a momento in base all'equilibrio somato-biologico, ai pensieri, alle situazioni esistenziali di volta in volta vissute» [1]. Tuttavia, in ciascuno di noi è possibile individuare un tono dell'umore maggiormente presente, che riconosciamo facilmente come caratteristico del soggetto al di là delle oscillazioni fisiologiche. Questo si definisce “temperamento” e viene inteso come un dato fisiologico stabile, correlato ad aspetti neurobiologici, nell'ambito del quale sono rintracciabili oscillazioni non patologiche del tono dell'umore, spesso conseguenti a situazioni ambientali come avvenimenti tristi o allegri.

Se finora abbiamo fatto riferimento alla fisiologia, adesso è necessario affrontare la difficile questione della psicopatologia, che si occupa «dell'abnorme psichico e analizza i principi generali che sottendono i disturbi psichiatrici» [2]. Il tono dell'umore può presentarsi patologicamente alterato, ed è possibile identificarne alcune varianti psicopatologiche: umore depressivo, inteso come abbassamento del tono timico manifestantesi con sentimenti di tristezza, abbattimento, o pessimismo; stato ipertimico, inteso come innalzamento del tono timico che può andare dalla semplice euforia all'intensa esaltazione; umore irritabile, inteso come abnorme risonanza affettiva a stimoli e situazioni di scarsa entità, che si esprime con reazioni di ira e/o rabbia; paratimia, ovvero la discordanza tra l'affettività e la situazione oggettiva.

A questo punto risulta inevitabile porsi una domanda: se è vero che possono presentarsi fisiologiche oscillazioni dell'umore, come è possibile distinguerle dalle varianti psicopatologiche appena descritte? Questo quesito rappresenta il nodo cruciale della psichiatria: la distinzione tra normalità e malattia, tra sanità e disturbo. Infatti, la psichiatria è la scienza medica che meno di tutte può avvalersi di riferimenti standard di tipo biologico o esami diagnostici strumentali per discernere il sano dal patologico. Le diagnosi psichiatriche sono complesse e si devono fondare sul riscontro di una costellazione di sintomi (riferiti dal paziente) e segni (rilevati all'esame psichico diretto), presenti continuativamente per un determinato periodo (convenzionalmente definito per ciascuna diagnosi), e sul rilievo che questi compromettono il funzionamento del soggetto. Attualmente, la classificazione dei disturbi mentali più adottata, sia in ambito sperimentale sia clinico, è quella categoriale proposta dall'*American Psychiatric Association* (APA) nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-IV-TR) [3]; tale manuale si fonda su un sistema multiassiale, che prevede la valutazione del paziente nella sua globalità su diversi assi (asse I-V): ognuno di questi si riferisce a un diverso campo di informazioni (dai disturbi mentali, alle condizioni mediche generali, fino ai problemi ambientali e psicosociali), che può aiutare il clinico nel pianificare il trattamento più adeguato e mirato possibile.

Il DSM-IV-TR comprende, tra i disturbi clinici (asse I), anche i disturbi dell'umore che costituiscono un'articolata sezione del manuale. Questi disturbi rappresentano uno dei maggiori problemi sanitari nel mondo, in quanto presentano un'alta prevalenza nella popolazione generale, e sono causa di un grave peggioramento di qualità di vita e funzionamento dei soggetti. Inoltre, stime proiettive effettuate sulla base di dati epidemiologici e misure di economia sanitaria, riportano che il disturbo depressivo maggiore (DDM) diventerà la malattia più invalidante entro i prossimi dieci anni [4].

Tutti questi aspetti implicano la necessità di un precoce riconoscimento e inquadramento diagnostico di tali disturbi. Dal punto di vista metodologico, la diagnosi si deve effettuare in due momenti differenti, avvalendosi di due prospettive: quella trasversale, che prevede l'inquadramento della condizione psicopatologica attuale del paziente, ricercando segni e sintomi tali da poter configurare un quadro patologico di alterazione timica (si parla di episodio); quella longitudinale, da intraprendere successivamente, che permette di effettuare la diagnosi di uno specifico disturbo dell'umore, indagando la storia passata del paziente e ricostruendo eventuali altri episodi di alterazione timica.

Vista l'importanza, il peso clinico e sociale di questi disturbi psichiatrici, ma anche la complessità dell'argomento, risulta necessaria una chiarificazione approfondita di come effettuare un preciso inquadramento diagnostico di questi disturbi. Ciò al fine di evidenziare le implicazioni cliniche che presenta una specifica diagnosi: ogni disturbo dell'umore possiede, infatti, caratteri prognostico-terapeutici peculiari.

Scopo di questo articolo è quello di descrivere i criteri diagnostici dei singoli episodi di alterazione dell'umore e dei singoli disturbi e, inoltre, di sottolineare come questi criteri generali posseggano un'utilità pratica applicabile al campo della clinica quotidiana.

Inquadramento diagnostico: due prospettive distinte

Come descritto precedentemente, perché si possa effettuare un corretto inquadramento clinico-diagnostico in psichiatria, e in particolar modo per i disturbi dell'umore, il clinico deve avvalersi di due prospettive distinte: quella trasversale e successivamente quella longitudinale (Figura 1).

La prima è dedicata all'analisi della sintomatologia attuale del paziente, con l'obiettivo di riconoscere e identificare un eventuale quadro patologico di alterazione del tono dell'umore (episodio depressivo maggiore, maniacale, ipomaniacale, misto); la seconda si fonda sull'indagine della storia clinica passata, ricostruendo se e quanti altri episodi di alterazione timica si sono manifestati nella vita del paziente (Tabella I). Pertanto, la prospettiva longitudinale è necessaria per effettuare la diagnosi di disturbo.

Ma qual è il senso logico della distinzione in due prospettive? La risposta a questa domanda risiede in un corretto approccio diagnostico ai singoli disturbi dell'umore: in un primo momento, avvalendosi di specifici elementi clinici, è possibile indagare e riconoscere i sintomi per distinguere se questi possano essere contestualizzati all'interno di un episodio patologico; il secondo momento, da intraprendere una volta che si è riconosciuta e diagnosticata un'alterazione patologica del tono timico, permetterà di effettuare la diagnosi e solo a quel punto di scegliere la strategia terapeutica più adatta e definire la prognosi.

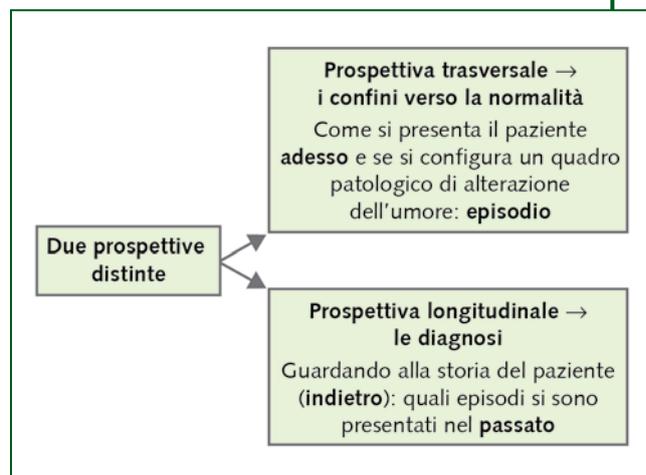


Figura 1. L'inquadramento clinico-diagnostico dei disturbi dell'umore

Prospettiva trasversale: gli episodi	Prospettiva longitudinale: le diagnosi
Episodio depressivo maggiore	Disturbi depressivi (unipolari)
Episodio maniacale	Disturbi bipolari
Episodio ipomaniacale	
Episodio misto	

Tabella I. Inquadramento nosografico dei disturbi del tono dell'umore

Prospettiva trasversale

Il primo momento dell'inquadramento clinico-diagnostico dei disturbi dell'umore deve essere dedicato alla ricerca di tutti gli elementi clinici necessari per la distinzione tra manifestazioni patologiche e fisiologiche; definiamo concettualmente questa fase con il termine "prospettiva trasversale del processo diagnostico", che permette di definire i confini tra patologia e normalità (Tabella II).

In particolare, si configura un episodio depressivo maggiore (EDM) solo se, durante la valutazione clinica del paziente, emergono i seguenti elementi:

- numerosi sintomi oltre all'umore deflesso e/o all'anedonia (secondo i criteri del DSM-IV-TR, è necessario riscontrare, oltre ai due sintomi cardine sopracitati, almeno quattro sintomi tra: perdita/aumento di peso, insonnia/ipersonnia, agitazione/rallentamento motorio, affaticabilità o mancanza di energie, sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi, ridotta capacità di pensare e di concentrarsi, pensieri ricorrenti di morte);
- tali manifestazioni sindromiche devono essere presenti persistentemente per un determinato periodo di tempo (il DSM-IV-TR convenzionalmente propone un criterio temporale di almeno due settimane);
- il quadro clinico, nella sua complessità, deve essere di entità tale da compromettere il funzionamento globale del paziente (per esempio, impossibilità a proseguire la propria attività lavorativa, o mantenere intatti i rapporti con i familiari o gli amici, o coltivare degli hobby).

Questi tre aspetti clinici sono imprescindibili per discernere il patologico dalla normalità, demarcandone il confine. Inoltre, la valutazione del tono dell'umore in senso qualitativo (intensità della deflessione timica) e in adeguatezza (incongruità dell'umore rispetto a eventi oggettivi), può rafforzare l'ipotesi e contribuire alla diagnosi di episodio.

Come descritto in precedenza, il tono timico può presentarsi patologicamente alterato non solo in senso deflessivo (configurando un EDM), ma anche in direzione contropolare. Quindi, sempre nell'ambito della valutazione trasversale, il clinico deve preoccuparsi non solo di verificare se è presente un'alterazione affettiva patologica, ma anche di inquadrarla all'interno dello specifico quadro: deflessione o espansione timica? Nel secondo caso, una volta riconosciuto lo stato euforico, è necessario stabilirne il livello di gravità: si parla di episodio maniacale oppure ipomaniacale (stesso corredo sintomatologico, ma con maggiore gravità complessiva nel primo caso).

Come per l'EDM, in caso di episodio maniacale il confine verso la normalità si fonda sul riscontro di alcuni elementi clinici fondamentali:

- presenza di numerosi sintomi oltre all'umore espanso o irritabile. Nello specifico il DSM-IV-TR prevede il riscontro di almeno altri tre sintomi oltre all'umore espanso, o altri quattro oltre all'umore irritabile, tra cui: autostima ipertrofica, diminuito bisogno di sonno (sentirsi riposato solo dopo

Criteri di differenziazione tra patologia e normalità	Episodio depressivo maggiore	Episodio maniacale	Episodio ipomaniacale
Sintomo cardine	Umore deflesso o anedonia	Umore espanso o irritabile	Umore espanso o irritabile
Numerosi altri sintomi (oltre il sintomo cardine)	Almeno 4	Almeno 3 se umore espanso; almeno 4 se umore irritabile	Almeno 3 se umore espanso; almeno 4 se umore irritabile
Persistenza dei sintomi per un determinato periodo di tempo	Almeno due settimane	Almeno una settimana	Almeno 4 giorni
Compromissione funzionamento	Sì	Sì	No

Tabella II. Gli elementi clinici di demarcazione del confine tra normalità ed episodio

due-tre ore di riposo), maggiore loquacità, fuga delle idee, distraibilità da stimoli esterni, aumento dell'attività finalizzata o agitazione psicomotoria, eccessivo coinvolgimento in attività che hanno un alto potenziale di conseguenze dannose (per esempio spese eccessive, guida spericolata, rapporti sessuali non protetti). Il manuale diagnostico specifica la necessità di un numero differente di sintomi per effettuare la diagnosi, a seconda del sintomo cardine (umore espanso oppure irritabile). Ciò si spiega con la difficoltà di definire, con maggiore accuratezza, il confine tra normalità e patologia nel caso in cui l'umore si presenti irritabile: quest'ultimo, infatti, può manifestarsi spesso durante le oscillazioni fisiologiche del tono timico, oppure in disturbi di personalità;

- tali manifestazioni sindromiche devono essere presenti persistentemente per un determinato periodo di tempo (il DSM-IV-TR convenzionalmente propone un criterio temporale di almeno sette giorni);
- il quadro clinico deve essere sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento lavorativo, o delle attività sociali abituali o delle relazioni interpersonali, o da richiedere ospedalizzazione per prevenire danni a sé o agli altri; oppure sono presenti manifestazioni psicotiche.

Si possono, infine, rilevare alcuni elementi aggiuntivi secondo cui i clinici confermano la maggiore gravità del quadro clinico, rispetto all'ipomania, quali: possibile disorientamento sui tre assi (mania confusa), presenza di sintomi psicotici (mania delirante) e grave agitazione psicomotoria a volte accompagnata da crisi pantoclastiche (mania eccitata/furiosa).

Invece, nel caso dell'episodio ipomaniacale, il confine tra patologico e normalità è definibile tramite due elementi, specificati nel DSM-IV-TR come segue:

- l'episodio si associa a un chiaro cambiamento nel modo di agire, che non è caratteristico del soggetto quando è asintomatico;
- l'alterazione dell'umore e del cambiamento nel modo di agire sono osservabili dagli altri, in particolare da familiari e congiunti.

Come detto, l'ipomania si differenzia dall'episodio maniaco per la minore intensità dei sintomi e quindi minore gravità complessiva; anche in questo caso è possibile fare riferimento ai criteri del DSM-IV-TR:

- i sintomi sono presenti per un periodo ininterrotto di almeno quattro giorni (e non più sette, come nella mania);

Manifestazioni psichiatriche	Condizione medica generale	Sostanze
Sintomi depressivi	<ul style="list-style-type: none"> • Ipotiroidismo, ipoparatiroidismo • Ipocorticosurrenalismo • Malattia di Parkinson • Carcinoma pancreatico • Neoplasie neurologiche • Disturbi del tessuto connettivo (lupus) • Deficit di vitamine • Infezioni virali 	<ul style="list-style-type: none"> • Antistaminici • Interferone • Antipsicotici tradizionali • Benzodiazepine • Antiulcera (cimetidina) • Antiblastici (vincristina, vinblastina) • Antipertensivi (metildopa, clonidina, β-bloccanti)
Sintomi (ipo)maniaco	<ul style="list-style-type: none"> • Iperitiroidismo • Ipercorticosurrenalismo • Corea di Huntington, • Patologia cerebrovascolare • Neoplasie neurologiche • Sclerosi multipla 	<ul style="list-style-type: none"> • Cortisone • Farmaci antidepressivi • Cocaina • Alcol • Amfetamine

Tabella III. Condizioni mediche generali o sostanze causa di manifestazioni psichiatriche

- l'episodio non è abbastanza grave da provocare una marcata compromissione in ambito lavorativo-sociale, o da richiedere l'ospedalizzazione e non sono presenti manifestazioni psicotiche.

Infine, per completare la trattazione dei singoli episodi di alterazione timica, verrà di seguito descritto il cosiddetto episodio misto: si tratta di una condizione psicopatologica caratterizzata da rapide e repentine fluttuazioni di sintomi che soddisfano sia i criteri per EDM, sia per episodio maniacale. La grande eterogeneità e la gravità sintomatologica (con netta demarcazione verso la normalità), associate a specifiche caratteristiche cliniche, come alto rischio di suicidio e ospedalizzazioni, più lunga durata degli episodi, e più frequenti manifestazioni psicotiche [5], conferiscono a tale episodio un peso clinico notevole con necessità di riconoscimento e diagnosi precoce.

Infine, di fondamentale importanza ai fini dell'inquadramento diagnostico trasversale è la verifica che tutti i segni e sintomi, di natura depressiva o maniacale, non siano spiegati direttamente dagli effetti fisiologici di una sostanza (droga o farmaci) o da una condizione medica generale (es. iper- o ipotiroidismo) (Tabella III).

Prospettiva longitudinale

Una volta riconosciuto e diagnosticato un episodio affettivo, è necessario effettuare una valutazione psicopatologica longitudinale, indagando la storia psichiatrica del paziente e riconoscendo così lo specifico disturbo dell'umore, di cui l'episodio attuale fa parte. Il motivo per cui risulta necessario intraprendere la seconda fase del processo diagnostico risiede nelle implicazioni pratiche che questa possiede: non è possibile né scegliere una strategia terapeutica adeguata, né tantomeno eseguire la corretta valutazione prognostica senza aver inserito l'episodio attuale nella giusta diagnosi psichiatrica.

Nella trattazione della prospettiva longitudinale la nostra discussione sarà incentrata solamente su determinati disturbi. Non verranno trattati, infatti, né il disturbo distimico né quello ciclotimico, in quanto questi non rappresentano le cosiddette diagnosi psichiatriche maggiori nell'ambito dei disturbi del tono dell'umore; inoltre le linee guida internazionali non evidenziano, per questi due disturbi rispetto agli altri, differenze specifiche sul piano del trattamento farmacologico.

La classificazione clinico-sintomatologica dei disturbi del tono dell'umore, ritenuta la più accreditata ai fini terapeutici e prognostici, prevede che essi si dividano in unipolari (DDM, disturbo distimico) o bipolari (tipo I e II, disturbo ciclotimico). Il DDM si caratterizza per la presenza di uno o più EDM nella vita del paziente, senza una storia di fasi (ipo)maniacali e miste; mentre il disturbo bipolare (DB) si riconosce per l'alternarsi di episodi depressivi e (ipo)maniacali: la distinzione tra DB di tipo I e II si basa sulla presenza di almeno un episodio maniacale e/o misto nella storia psichiatrica del paziente.

Quindi, se viene posta diagnosi di EDM, il corretto approccio metodologico longitudinale impone al clinico di indagare primariamente la presenza di episodi di natura (ipo)maniacale nel passato del soggetto. Ovviamente, se questi sono ricostruibili, si potrà porre diagnosi di DB, mentre solo la loro assenza permette la diagnosi di DDM: si tratta in questo caso di una diagnosi di esclusione. Invece, un singolo episodio attuale di mania è sufficiente per la diagnosi di DB, dal momento che in nove casi su dieci di esordio con episodio maniacale si andrà incontro successivamente a un EDM.

A questo punto, dopo aver contestualizzato l'episodio attuale nello specifico disturbo dell'umore, si potranno effettuare scelte terapeutiche congrue. Per esempio nel caso in cui ci si trovi a dover trattare un EDM, se si è posta diagnosi di DDM, la terapia farmacologica appropriata, come suggerito dalle linee guida internazionali [6], prevede l'impostazione di farmaci antidepressivi.

Invece, nel caso in cui si debba scegliere una terapia per EDM, ma inquadrabile all'interno di un DB, il razionale terapeutico è rappresentato da un approccio innovativo che si fonda sulle indicazioni quasi unanimi delle più recenti linee guida internazionali, le quali derivano dall'analisi dei risultati di studi controllati di efficacia, metodologicamente uniformi e corretti: queste prevedono l'utilizzo degli antidepressivi solo ed esclusivamente in associazione a farmaci stabilizzatori dell'umore [7-11]. Quest'ultimi (ovvero sali di litio, acido valproico, lamotrigina, olanzapina, quetiapina) sono farmaci con differen-

te struttura molecolare e meccanismo d'azione multiplo, accomunati dalla potenziale capacità di modificare il tono dell'umore; infatti, per essere considerati effettivi stabilizzatori del tono timico, devono avere la capacità di risolvere l'episodio affettivo in atto (sia depressivo sia contropolare) senza induzione di *switch*, ma anche di prevenire le ricorrenze affettive. La letteratura sottolinea, inoltre, come l'uso di antidepressivi senza farmaci stabilizzatori dell'umore sottenda numerosi rischi: aumenta la probabilità di *switch* contropolare (repentino insorgere di un episodio ipo-maniacale), facilita l'insorgenza di stati misti con elevato rischio suicidario e può indurre un decorso a cicli rapidi (definibile con la presenza di almeno quattro episodi affettivi nei precedenti 12 mesi), con conseguente peggioramento della prognosi [12,13]. A tal proposito un recentissimo lavoro si è proposto di individuare i possibili fattori di rischio di *switch* contropolare a seguito dell'inserimento di terapia antidepressiva in pazienti bipolari trattati con stabilizzatore dell'umore; gli Autori hanno identificato, tra i fattori di rischio, l'età d'esordio precoce, decorso di malattia scarsamente responsivo agli antidepressivi e pregressi episodi di natura contropolare farmaco-indotti [14].

Infine, non bisogna dimenticare che l'importanza della prospettiva longitudinale si spiega sia nel ruolo di discriminante per la scelta terapeutica maggiormente appropriata, ma anche nell'implicazione prognostica che sottende. Infatti, nel caso in cui si diagnostichi un disturbo dell'umore unipolare, la durata del trattamento sarà in media di un anno [6]; mentre nel caso del disturbo bipolare, il trattamento con stabilizzatori dell'umore deve essere mantenuto a lungo: sulla base della nostra esperienza clinica, anche a vita (Tabella IV). Tale approccio terapeutico deriva dall'osservazione di centinaia di pazienti bipolari afferiti negli ultimi quindici anni al nostro servizio ambulatoriale, che rappresenta un centro di eccellenza e di riferimento per tali disturbi; ovviamente tale assunto è supportato dalle indicazioni della letteratura scientifica più recente [7].

In conclusione, è possibile affermare che la prospettiva longitudinale rappresenta la condizione necessaria sia per la scelta del trattamento sia per stabilire la durata dello stesso. Ma esiste un'ulteriore passo di approfondimento clinico-diagnostico da effettuare, dopo la diagnosi di disturbo dell'umore: il DSM-IV-TR prevede la possibilità di identificare, all'interno di ciascuna diagnosi, alcuni specificatori sia per la descrizione dell'episodio affettivo più recente, sia riguardanti il decorso degli episodi ricorrenti. Anche l'individuazione dei diversi sottotipi ha delle implicazioni cliniche, in quanto garantisce la possibilità di creare dei sottogruppi di pazienti più omogenei per i quali selezionare terapie maggiormente specifiche, o di migliorare la formulazione della prognosi.

Visto il peso clinico della sottotipizzazione degli episodi affettivi e della specificazione del decorso dei disturbi, si provvederà ora a una descrizione degli stessi.

Disturbo dell'umore	Scelta del trattamento	Prognosi (durata del trattamento)
Unipolare	Antidepressivo	Limitata (in media: 1 anno)
Bipolare	Stabilizzatore dell'umore	A vita

Tabella IV. Il significato clinico della prospettiva longitudinale

Sottotipizzazioni degli episodi e dei disturbi affettivi

Una volta riconosciuto lo specifico disturbo dell'umore e stabilita la strada terapeutica più adeguata, è necessario identificare quale sottotipo di episodio si ha di fronte sulla base dei sintomi che sono presenti, oppure quale sia il sottotipo di disturbo sulla base delle caratteristiche di decorso; questo ulteriore passo di approfondimento diagnostico permette di effettuare scelte terapeutiche e prognostiche maggiormente specifiche (per esempio, quale molecola antidepressiva impostare e per quanto tempo mantenerla, oppure quale stabilizzatore scegliere).

Prima di descrivere quali siano i diversi sottotipi e quali implicazioni clinico-pratiche sottendano, è doveroso definire alcuni concetti di natura prognostica, perché, in alcuni casi, è possibile riconoscere specifici sottotipi di episodio o di decorso solo facendo riferimento alla presenza o all'assenza di questi aspetti:

- **risposta:** si parla di risposta al trattamento prescritto se, effettuato per tempi e dosaggi congrui, si osserva un significativo miglioramento della sintomatologia del paziente, definita da una diminuzione di almeno il 50% del punteggio totale alla *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) o alla *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) [15]; nel caso di un episodio (ipo)manicale, la risposta viene definita da una riduzione del 50% del punteggio totale ottenuto alla *Young Mania Rating Scale* (YMRS) [16];
- **remissione:** si intende che un paziente è in remissione completa quando l'episodio affettivo è risolto e non si rileva più una compromissione del funzionamento complessivo. Un EDM si considera in remissione se il punteggio ottenuto alla scala HDRS è inferiore o uguale a 7 [17] o MADRS inferiore a 12. Per quanto riguarda gli episodi affettivi contropolari, la remissione completa viene definita da un punteggio alla YMRS inferiore a 6 [18,19]. È altresì necessario valutare per quanto tempo viene mantenuta tale condizione per poter definire anche il concetto di ricaduta e ricorrenza di un episodio affettivo. Il DSM-IV-TR definisce un limite temporale: la remissione è completa se tutti i segni e sintomi dell'episodio sono assenti per almeno due mesi consecutivi. Si parla invece di remissione parziale se permangono alcuni sintomi non significativi dopo la risoluzione dell'episodio, o il periodo di remissione dura meno di due mesi;
- **ricaduta:** se la remissione dei sintomi viene mantenuta per un periodo inferiore a sei mesi si parla di ricaduta nell'episodio affettivo stesso (riacutizzazione dei sintomi clinici) [20];
- **ricorrenza:** se la sintomatologia viene manifestata dopo che la remissione dei sintomi viene mantenuta per un periodo superiore a sei mesi (periodo prolungato di eutimia) si parla di ricorrenza dell'episodio affettivo [20].

Manifestazioni	Sintomi
Catatoniche	Almeno due tra: <ul style="list-style-type: none"> • immobilità • eccessiva attività motoria • negativismo o mutacismo • manierismi e stereotipie • ecolalia o ecoprassia
Melancoliche	Anedonia e perdita di reattività a stimoli piacevoli + almeno tre, tra: <ul style="list-style-type: none"> • qualità particolare di umore depresso • umore peggiore al mattino • risveglio precoce • rallentamento o agitazione • anoressia o perdita di peso • sentimenti di colpa
Atipiche	Reattività dell'umore + almeno due, tra: <ul style="list-style-type: none"> • aumento dell'appetito • ipersonnia • paralisi plumbea • duratura ipersensibilità al rifiuto
Psicotiche	<ul style="list-style-type: none"> • Deliri congrui o incongrui al tono dell'umore e/o <ul style="list-style-type: none"> • Allucinazioni

Tabella V. Sottotipi di episodio depressivo maggiore (criteri del DSM-IV-TR)

Specificazioni per la descrizione dell'episodio affettivo più recente

Gli EDM possono caratterizzarsi, in diversi individui o in diversi momenti della vita di uno stesso paziente, per il prevalere di sintomi peculiari. Il rilievo di specifiche manifestazioni sindromiche in un attuale o più recente episodio permette di inserirlo entro una determinata sottotipizzazione, utile ai fini di indirizzare la terapia farmacologica in modo appropriato.

Per individuare i diversi sottotipi di EDM, è possibile fare riferimento a differenti sistemi classificativi, che si fondano su specifiche caratteristiche della sintomatologia manifestata: per esempio il riconoscimento delle differenze esistenti tra depressione ansiosa o inibita, o della presentazione peculiare della depressione dell'anziano possiedono una notevole importanza clinica. Nel nostro lavoro, però, si è deciso di fare riferimento esclusivamente ai criteri presenti nel DSM-IV-TR, in quanto l'uso di tale

sistema classificativo multiassiale migliora l'appropriatezza diagnostica, non solo sulla diagnosi del disturbo, ma anche dei possibili sottotipi sindromici (Tabella V).

Un esempio paradigmatico dell'utilità di riconoscere queste sottotipizzazioni è rappresentato dall'EDM con manifestazioni psicotiche. Infatti, le linee guida internazionali [6], che genericamente indicano la possibilità di trattare un EDM unipolare con farmaci antidepressivi e/o psicoterapia specifica, nel caso in cui si riconosca la presenza di sintomi psicotici floridi (deliri congrui o incongrui al tono dell'umore, fenomeni dispercettivi), prevedono delle specifiche opzioni terapeutiche:

- escludono l'utilizzo della psicoterapia in monoterapia;
- consigliano una strategia farmacologica di potenziamento degli antidepressivi con antipsicotici.

Questo singolo esempio è sufficiente per sottolineare l'importanza di riconoscere all'interno di un EDM le manifestazioni sintomatologiche prevalenti: questa è una condizione necessaria ai fini di un inquadramento diagnostico-terapeutico completo e adeguato per il singolo paziente.

Specificazioni riguardanti il decorso degli episodi ricorrenti

Identificare il numero e le caratteristiche di risposta al trattamento dei precedenti episodi nella storia psichiatrica del paziente è fondamentale in quanto permette di scegliere il tipo e la durata di trattamento, nonché di identificare la precisa prognosi.

Le attuali linee guida internazionali [6] indicano che, in presenza di un EDM inquadrabile all'interno di un DDM, il trattamento farmacologico deve prevedere, come già accennato nei paragrafi precedenti, l'impostazione di un farmaco antidepressivo.

Ma per quanto tempo è necessario trattare un paziente con EDM? La strategia terapeutica prevede due fasi di trattamento: fase acuta (6-12 settimane) seguita da quella di continuazione (4-9 mesi), per cui il tempo minimo di assunzione di un determinato farmaco per un EDM è di circa un anno (Figura 2).

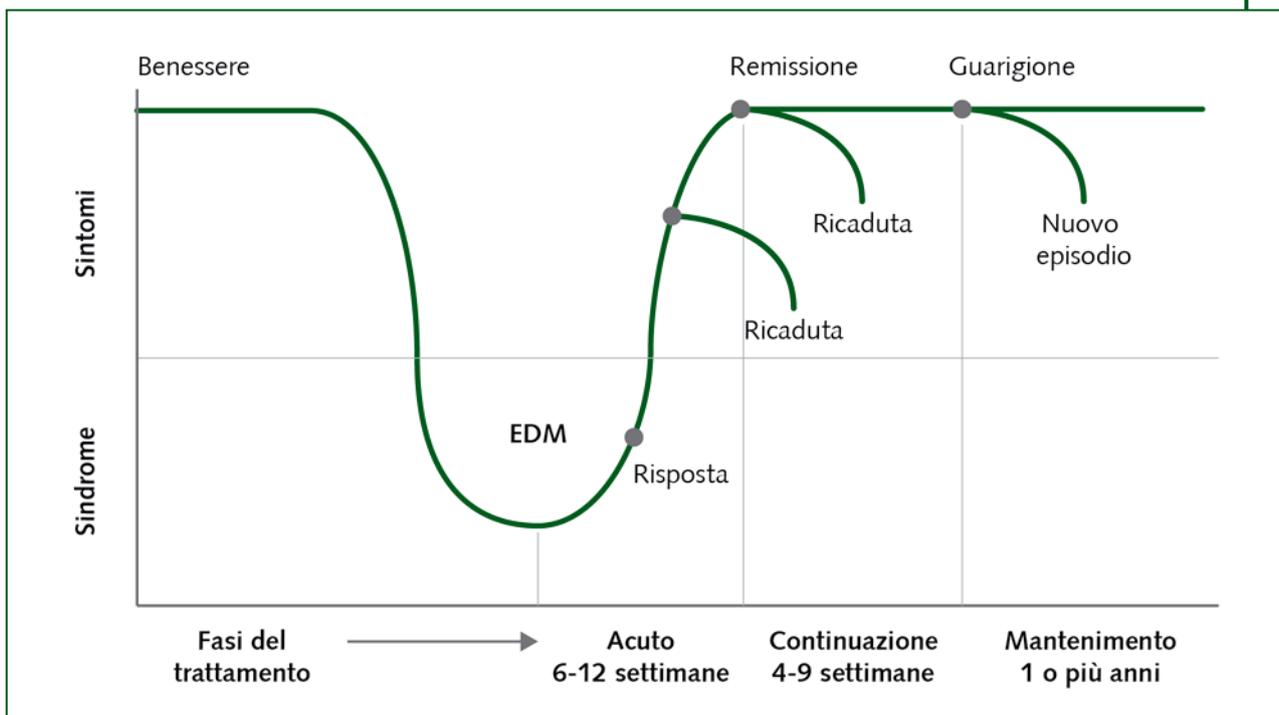


Figura 2. Durata di trattamento e significato di risposta, ricaduta, remissione e guarigione

EDM = episodio depressivo maggiore

Successivamente la maggior parte dei pazienti interrompe la terapia impostata, dopo completa remissione della sintomatologia depressiva e su indicazione del clinico, a meno che non vengano identificati alcuni elementi clinici che suggeriscono il proseguimento con la fase di mantenimento (oltre un anno). In particolare, le linee guida internazionali [6] riportano alcune indicazioni assolute a proseguire il trattamento farmacologico con una fase di mantenimento:

- se si sono manifestati tre o più episodi nella vita del paziente; questo perché la probabilità di ricorrenza aumenta a seconda del numero di episodi intercorsi (è di circa il 50% dopo il primo EDM, del 70% dopo il secondo e addirittura più del 90% dopo il terzo). Quindi se per esempio ci si trova a dover trattare il terzo episodio nella storia del paziente, si deve considerare come altamente probabile il verificarsi di un nuovo episodio nel successivo futuro;
- se il paziente soffre di depressione cronica (ovvero permanenza dei sintomi depressivi per oltre due anni);
- se si sono verificati solo due episodi (quindi la probabilità di ricorrenza si attesterà intorno al 70%) ma in compresenza di specifici fattori di rischio (come: insorgenza precoce del disturbo, familiarità per disturbi dell'umore, eventi di vita stressanti in corso, e infine presenza di sintomi residuali), che conferiscono una maggiore gravità clinica globale, tanto da rendere appunto necessaria una copertura temporale più ampia di trattamento.

Abbiamo visto come l'identificazione del numero di precedenti EDM sia fondamentale per effettuare un'ideale scelta relativamente alla durata del trattamento. Il passo successivo del percorso diagnostico è quello di indagare le caratteristiche di risposta alle terapie effettuate nel corso degli episodi precedenti. In particolare, è necessario verificare quale farmaco antidepressivo sia stato somministrato al paziente in passato, e soprattutto se questo abbia o meno determinato una risposta clinica, portando poi a remissione sintomatologica l'episodio. Questo perché è stato dimostrato che la probabilità di risposta a un antidepressivo è maggiore se il paziente ha risposto allo stesso antidepressivo in precedenza [21]. Una volta indagati tutti gli aspetti relativi al numero e alle caratteristiche di risposta ai trattamenti dei precedenti episodi ci si deve dedicare all'analisi delle caratteristiche di decorso del disturbo. Infatti, il DSM-IV-TR definisce la presenza o meno di sintomatologia residuale nella fase interepisodica di un disturbo ricorrente, come uno specificatore per l'identificazione di un sottotipo di disturbo dell'umore. L'importanza clinica di questa specificazione si rifà alle attuali evidenze di letteratura, che riportano come il decorso senza recupero interepisodico si caratterizzi per: maggiore rischio di ricadute e di cronicizzazione, riduzione dell'intervallo libero, peggioramento del funzionamento globale, rischio di suicidio aumentato [18,22-24].

Anche per quanto riguarda i disturbi bipolari, le caratteristiche cliniche di decorso del disturbo possono costituire un pattern specifico considerato predittore di risposta a una determinata strategia terapeutica. Prima di andare a considerare tali aspetti clinici, è necessario chiarire che il DB si caratterizza per aspetti di ciclicità (ovvero l'alternanza di episodi di deflessione e di espansione del tono dell'umore e periodi di eutimia, definiti col termine "intervallo libero") e cronicità. Nello specifico, con "ciclo bipolare" si intende il periodo di tempo che intercorre tra un episodio affettivo e il successivo della stessa polarità, ad esempio tra un episodio maniacale e il successivo (ipo)maniacale.

Il clinico deve porre molta attenzione alla ricostruzione del tipo di ciclo bipolare, sulla base della storia clinica pregressa del paziente: ciò al fine di ipotizzare quale sarà la polarità dell'episodio di alterazione affettiva successivo, di scegliere il trattamento farmacologico più appropriato, e quindi valutare l'efficacia dello stesso nel lungo termine.

A tal proposito, una recente review di Gershon e collaboratori riporta come il tipo di ciclo bipolare MDI (mania - depressione - intervallo libero) rappresenti un importante predittore di risposta al trattamento stabilizzatore con sali di litio [25]. Inoltre, gli Autori hanno identificato altri possibili predittori di buona risposta a tale trattamento:

- episodi (ipo)maniacali caratterizzati prevalentemente da tono dell'umore euforico/espanso, piuttosto che irritabile;

- remissione completa tra gli episodi affettivi (specificatore del decorso longitudinale secondo il DSM-IV-TR);
- assenza di comorbidità sia psichiatriche sia mediche;
- presenza di familiarità per disturbo bipolare;
- storia positiva di precedente risposta al litio.

Gli Autori hanno inoltre ideato un particolare e interessante metodo di rapida identificazione dei pazienti indicati come più probabilmente responsivi ai sali di litio: si tratta del cosiddetto “acronimo delle tre R”, dove col termine *remission* si intende l'assenza di sintomi residui nell'intervallo libero (remissione completa dei singoli episodi), con *recognizable* si intende la particolare caratteristica di identificazione netta dell'esordio, in quanto improvviso, e dell'uscita dall'episodio affettivo (con remissione completa dei sintomi, come precedentemente detto), infine col termine *recurrence* si intende la caratteristica di ricorrenza degli episodi, che rappresenta di per sé l'indicazione fondamentale al trattamento con stabilizzatori dell'umore in generale [25].

Anche per quanto concerne il trattamento con acido valproico, seppur con meno specificità, è possibile mettere in evidenza alcuni elementi clinici del disturbo, considerati predittori di buona risposta clinica:

- stati/episodi misti con o senza sintomi psicotici [5];
- decorso a rapida ciclicità [26];
- presenza di sintomatologia residuale interepisodica (disturbi d'ansia, ormai considerati come epifenomeni e non come una vera e propria comorbidità distinta) [27];
- comorbidità con abuso/dipendenza da sostanze (in particolare alcol) [27].

In conclusione, quando il clinico si trova di fronte a una diagnosi di disturbo bipolare, un approfondito inquadramento diagnostico prevede l'individuazione accurata delle caratteristiche cliniche attuali, ma anche di decorso del disturbo: ciò rappresenta la condizione necessaria per trattare con buona probabilità di risposta il paziente, garantendogli una qualità di vita migliore e un recupero del funzionamento globale.

Conclusioni

Scopo della presente revisione era sottolineare l'importanza di un corretto approccio metodologico per l'inquadramento nosografico dei disturbi del tono dell'umore. Ciò prevede infatti che venga seguito un percorso diagnostico accurato e preciso, che va dal rilievo dei sintomi e segni (prospettiva trasversale, che permette di riconoscere gli elementi clinici discriminanti la patologia dalla normalità) alla diagnosi corretta (prospettiva longitudinale – diagnosi: unipolare vs bipolare). Perché questo sia possibile, ci si deve avvalere di un approccio rigoroso alla patologia mentale, in particolare in presenza di un disturbo dell'umore, in quanto l'inquadramento clinico-diagnostico indirizza alla scelta della strategia terapeutica più appropriata.

Una volta effettuata la diagnosi e scelto il trattamento, è necessario approfondire l'indagine semeiologica, per identificare specifici sottotipi (presenza o meno di alcuni specificatori sia per la descrizione dell'episodio affettivo più recente, sia riguardanti il decorso degli episodi ricorren-

Implicazioni per ulteriori ricerche

L'inquadramento nosografico dei disturbi dell'umore mediante il corretto approccio metodologico alla diagnosi permette di scegliere il trattamento più adeguato per lo specifico disturbo, e di valutare correttamente la prognosi. Come emerge dalla trattazione, è possibile identificare sottogruppi sempre più omogenei di pazienti sulla base di peculiari caratteristiche cliniche (sintomi e decorso). Per questo, sottolineiamo l'importanza di focalizzare le future ricerche scientifiche su tali aspetti, con lo scopo di individuare opzioni terapeutiche sempre più mirate ed efficaci per i singoli sottogruppi.

ti), al fine di selezionare terapie maggiormente specifiche, o di migliorare la formulazione della prognosi. Pertanto, qual è il significato pratico dell'inquadramento clinico-diagnostico dei disturbi dell'umore? La risposta al quesito appare ormai chiara: contestualizzare ogni singola alterazione patologica del tono dell'umore all'interno del giusto spazio e secondo le caratteristiche di presentazione peculiari per ogni individuo, e questa è la condizione necessaria per valutare correttamente prognosi, scelta e durata del trattamento appropriato. Tutto ciò al fine di ottenere la salute psico-fisica e il benessere del paziente, mediante trattamenti mirati ed efficaci.

La review in breve

Quesito clinico	Descrivere il corretto approccio diagnostico ai disturbi del tono dell'umore, partendo dall'analisi delle manifestazioni sintomatologiche per giungere alle corrette indicazioni terapeutiche.
Tipo di revisione	Narrativa
Ricerca della letteratura	Su Medline Pubmed, articoli in italiano e inglese, ricerca con le seguenti keywords: mood disorders, major depressive disorder, bipolar disorder. la ricerca è stata inoltre integrata consultando libri di testo
Conclusioni	Il corretto inquadramento diagnostico-nosografico dei disturbi dell'umore prevede l'applicazione di un approccio metodologico fondato su due prospettive: quella trasversale (che demarca il confine tra patologia e normalità) e quella longitudinale (che permette di effettuare la corretta diagnosi di disturbo dell'umore). Tale approccio all'analisi delle manifestazioni psichiatriche garantisce l'appropriatezza della scelta terapeutica e della valutazione prognostica.
Limiti	L'approccio diagnostico di tipo categoriale del DSM-IV-TR si mostra troppo rigido e restrittivo in determinati casi (come nell'inquadramento degli episodi misti).

Bibliografia

- Galimberti U. Dizionario di psicologia. Torino: UTET, 1992
- Sarteschi P, Maggini C. Manuale di psichiatria. Bologna: SBM-Monduzzi Editori, 1982
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th text revision, ed. Washington (DC): American Psychiatric Association, 2000
- Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability for disease, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Geneva: World Health Organization, 1996
- Houston JP, Tohen M, Degenhardt EK, et al. Olanzapine-divalproex combination versus divalproex monotherapy in the treatment of bipolar mixed episodes: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1540-7
- American Psychiatric Association. practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, 3rd Edition. Washington (DC): American Psychiatric Association, 2010
- Goodwin GM. Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology *J Psychopharmacol* 2009; 23: 346-88
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *The World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 81-109; <http://dx.doi.org/10.3109/15622970903555881>

9. Kasper S, Calabrese JR, Johnson G, et al. International Consensus Group on the Evidence-Based Pharmacological Treatment of Bipolar I and II Depression. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1632-46
10. NICE clinical guidelines. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence, update 2009
11. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009; 11: 225-55; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00672.x>
12. Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, et al. Antidepressant in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 2003; 5: 421-33
13. Salvi V, Fagiolini A, Swartz HA, et al. The use of antidepressants in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1307-18; <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v69n0816>
14. Valenti M, Pacchiarotti I, Bonnín CM, et al. Risk factors for antidepressant-related switch to mania. *J Clin Psychiatry* 2012; 72: 271-6
15. Tohen M, Case M, Trivedi MH, et al. Olanzapine/fluoxetine combination in patients with treatment-resistant depression: rapid onset of therapeutic response and its predictive value for subsequent overall response in a pooled analysis of 5 studies. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 451-62
16. El Mallakh RS, Vieta E, Rollin L, et al. A comparison of two fixed doses of aripiprazole with placebo in acutely relapsed, hospitalized patients with bipolar disorder I (manic or mixed) in subpopulations. (CN138-007). *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 776-83; <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.07.003>
17. Maina G, Albert U, Rosso G, et al. Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 609-16
18. Maina G, Albert U, Bellodi L, et al. Health-related quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 207-12
19. Novick D, Reed C, Haro JM, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the EMBLEM study: translation of randomized controlled trial findings into clinical practice. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25: 257-63; <http://dx.doi.org/10.1097/YIC.0b013e32833b8fe4>
20. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, Recovery, relapse and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 851-5
21. Sacchetti E, Conte G, Guarneri L. Are SSRI antidepressants a clinically homogeneous class of compounds? *Lancet* 1994; 344: 126-7
22. Thase ME, Simonds AD, McGeary J, et al. Relapse after cognitive behavior therapy of depression: potential implications for longer courses of treatment. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1046-52
23. Pintor L, Torres X, Navarro V, et al. Is the type of remission after a major depressive episode an important risk factor to relapses in a 4-year follow-up? *J Affect Disord* 2004; 82: 291-6
24. Sokero TP, Melartin TK, Rytala HJ, et al. Prospective study of risk factors for attempted suicide among patients with DSM-IV major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 314-8
25. Gershon S, Chengappa KN, Malhi GS. Lithium specificity in bipolar illness: a classic agent for the classic disorder. *Bipolar Disord* 2009; 11: 34-44; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00709.x>
26. Suppes T, Brown E, Schuh LM, et al. Rapid versus non-rapid cycling as a predictor of response to olanzapine and divalproex sodium for bipolar mania and maintenance of remission: post-hoc analyses of 47-week data. *J Affect Disord* 2005; 89: 69-77
27. Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37-42