

Approccio clinico diagnostico alla Depressione Bipolare

(ovvero l'importanza di riconoscere e trattare adeguatamente la Depressione Bipolare)

Umberto Albert¹, Giuseppe Maina², Diana De Ronchi¹

1. Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DIBINEM), "Alma Mater Studiorum" Università di Bologna

2. Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini", Università degli Studi di Torino e A.O.U. San Luigi Gonzaga di Orbassano, Torino

■ In una prospettiva trasversale un Episodio Depressivo Maggiore (EDM) così come definito dai criteri diagnostici del DSM-5 appare simile fenomenologicamente sia quando appartiene ad una diagnosi longitudinale di Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) che di Disturbo Bipolare (DB). Nella realtà clinica, tuttavia, alcuni elementi intraepisodici combinati a notizie anamnestiche (familiari e personali) possono aiutare il clinico a distinguere tra le due condizioni (*Vöhringer & Perlis, Psychiatr Clin N Am 2016*).

È di fondamentale importanza, infatti, riconoscere l'appartenenza della condizione depressiva all'una o all'altra delle condizioni cliniche longitudinali (DDM versus DB) in quanto la scelta del trattamento e il significato prognostico sono differenti; nel primo caso (EDM in una diagnosi longitudinale di DDM) è indicata una terapia con antidepressivi, che andrà mantenuta per circa 1 anno (in assenza di elementi indicatori della necessità di proseguire con un trattamento profilattico, quali ad esempio almeno 3 episodi depressivi *lifetime* o 2 episodi intervallati da un periodo libero di durata inferiore a 5 anni). Nel caso della depressione bipolare, invece, il trattamento di prima scelta consiste in un farmaco stabilizzante dell'umore, che andrà mantenuto a lungo termine (in genere a vita) con l'obiettivo di prevenire ricorrenze affettive di entrambe le polarità.

La corretta diagnosi differenziale non è sempre facile per il clinico, soprattutto se non specialista in Psichiatria, per due motivi sostanziali: innanzitutto una quota rilevante di pazienti con successiva diagnosi di DB presenta come primo episodio affettivo *lifetime* un EDM, che necessariamente quindi verrà considerato come unipolare (una recente meta-analisi ha stimato che il 22,5% dei soggetti con DDM seguiti per 12-18 mesi svilupperà successivamente un episodio contropolare - *Ratheesh et al., Acta Psychiatr Scand 2017*; il rischio di conversione è massimale nel primo anno, e decresce successivamente - *Kessing et al., Bipolar Disord 2017*); in secondo luogo i pazienti, soprattutto nel caso di un DB tipo II, riferiranno in anamnesi ricorrenti EDM mentre tenderanno a considerare le brevi fasi ipomaniacali come periodi di benessere fisiologici, soprattutto quando accompagnati da sintomi come euforia lieve e incremento delle energie e delle attività finalizzate, in tal modo negandone l'appartenenza alla sfera del disturbo e quindi impedendo una corretta diagnosi longitudinale. Occorre quindi ricordare l'importanza di una adeguata anamnesi longitudinale, condotta ove possibile con l'ausilio di familiari (si potrebbe dire che la diagnosi di DDM è una diagnosi di esclusione, cioè che può essere posta solo dopo avere attivamente escluso che vi siano stati nella vita del paziente episodi contropolari).

La conseguenza di questa difficoltà è che nella realtà clinica una proporzione stimata tra il 16 e il 40% delle depressioni bipolari non viene riconosciuto correttamente (Angst et al., *Gen Psychiatry* 2011), e la durata di malattia non trattata (intesa come tempo trascorso tra l'esordio del disturbo e il primo trattamento adeguato, nel caso di un DB il primo trattamento con stabilizzanti dell'umore) è stimata in circa 6 anni nel DB (Dagani et al., *Can J Psychiatry* 2017). Mentre è ovvio che in parte tale lunga durata di malattia non trattata possa fisiologicamente dipendere dal fatto che molti pazienti esordiscono con un primo EDM, è pur da sottolineare che anche in presenza di pregressi episodi ipomaniacali spesso una corretta diagnosi di DB non viene fatta. Le conseguenze sono, come già ricordato, una non corretta impostazione terapeutica, con spesso la conseguenza di ricevere diagnosi di depressione resistente (in realtà quindi pseudoresistente), l'incremento del rischio suicidario associato ad un utilizzo non corretto degli antidepressivi, e il peggioramento del decorso del disturbo, che diventa progressivo/deteriorativo (non solo quindi accelerazione del ciclo): le recenti evidenze di letteratura, infatti, sottolineano la relazione tra il numero di episodi affettivi e l'incremento del rischio di successiva ricorrenza, la riduzione della probabilità di risposta/remissione dell'episodio, la gravità degli episodi successivi, la riduzione della soglia per lo sviluppo di successivi episodi affettivi (inizialmente associati ad eventi stressanti e successivamente indipendenti da essi), e infine la progressione verso una compromissione cognitiva (Kapczinski et al., *Expert Rev Neurother* 2017).

Al di là dell'impiego possibile di scale di valutazione e/o questionari autosomministrati (quali ad esempio: *Mood Disorders Questionnaire*, *Bipolar Spectrum Diagnostic Scale*, *Bipolar Disorder Screening Scale*, *Hypomania Checklist*) che possono aiutare ad identificare la depressione bipolare, l'unica strategia realmente efficace consiste nel focalizzare l'attenzione sulla dimensione longitudinale della malattia (si ritorna agli insegnamenti kraepeliniani), evitando quindi di basare la diagnosi esclusivamente sull'approccio trasversale. Un approccio corretto ed innovativo alla diagnosi di depressione bipolare consiste nel considerare un indice di rischio cumulativo che deriva dal sommarsi del

rischio genetico (familiarità per DB) con elementi clinici intraepisodici o longitudinali che si ritrovano prevalentemente associati alla depressione bipolare. Varie sono state le proposte, da quelle storiche e apparentemente naïf quale come quella della "regola del tre" o dei "red signs" di Akiskal (indicatori di depressione bipolare: almeno 3 episodi depressivi maggiori *lifetime*, 3 matrimoni falliti, 3 trattamenti antidepressivi falliti, 3 familiari di primo grado con disturbo dell'umore, 3 disturbi d'ansia *lifetime*, abuso di 3 sostanze *lifetime*, 3 disturbi del controllo degli impulsi *lifetime*, e così via, ma anche 3 lingue straniere conosciute perfettamente se si è cittadini Americani, 3 lavori mantenuti contemporaneamente, 3 relazioni sentimentali mantenute contemporaneamente), a modelli probabilistici che considerano elevata la probabilità che si tratti di depressione bipolare se vi sono almeno 5 indicatori di bipolarità (che vanno da elementi intraepisodici, quali la presenza di ipersonnia, iperfagia, paralisi plumbea, ritardo psicomotorio, sintomi psicotici o delirio di colpa, labilità dell'umore o sintomi maniacali intraepisodici, ad esempio, a elementi di decorso quali l'esordio prima di 25 anni o la presenza di almeno 5 episodi depressivi *lifetime*, alla storia positiva familiare per disturbo bipolare) (Mitchell et al., *Bipolar Disord* 2008). Altri autori, quali Malhi et al. (*Bipolar Disord* 2009) sottolineano inoltre l'importanza di considerare indicativa di bipolarità una risposta atipica agli antidepressivi, soprattutto lo sviluppo di "tolleranza" agli antidepressivi (risposta in acuto, magari entro pochi giorni e non attendendo le più tipiche 2 settimane di latenza d'esordio dell'effetto antidepressivo classico, con successiva perdita della risposta). Uno strumento utile, espressione del medesimo approccio probabilistico e che rappresenta una sommatoria di molti degli elementi clinici predittori di bipolarità già citati, è il *Bipolarity Index*, proposto da Sachs nel 2004, che recentemente ha confermato la capacità predittiva con elevate sensibilità e specificità (Aiken et al., *J Affect Disord* 2017).

Un utile schema riassuntivo degli aspetti principali che possono aiutare a distinguere tra la depressione unipolare e bipolare è riportato dalle linee guida Australiane e Neozelandesi per il trattamento dei disturbi affettivi (Malhi et al., *Aust N Z J Psychiatry* 2015) (vedi tabella).

TABELLA

ASPETTI INTRAEPISODICI E/O LONGITUDINALI CHE POSSONO AIUTARE A DISTINGUERE TRA DEPRESSIONE UNIPOLARE E BIPOLARE

(da Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders 2015, modificato)

Caratteristica	Bipolare	Unipolare
Storia familiare	Disturbo bipolare (più probabile) Disturbo da uso di alcool o sostanze (più probabile)	Disturbo bipolare (meno probabile) Disturbo da uso di alcool o sostanze (meno probabile)
Esordio di malattia	Esordio precoce (20-25 anni)	Esordio tardivo (25-30 anni)
Inizio/fine dell'episodio	Più spesso improvviso/rapido	Più spesso graduale/lento
Comorbidità	Più frequente ADHD	Meno frequente ADHD
Durata dell'episodio	< 6 mesi	> 6 mesi
Numero di precedenti episodi	Molteplici episodi precedenti	Rari o pochi episodi precedenti
Sintomi affettivi	Labilità dell'umore/sintomi maniacali	Umore deflesso e ridotta energia
Sintomi psicomotori	Rallentamento psicomotorio importante	Rallentamento psicomotorio meno frequente
Disturbi del sonno	Ipersonnia e/o sonnolenza diurna (numerosi pisolini diurni)	Insonnia iniziale/sonno ridotto
Modificazioni dell'appetito	Iperfagia e/o aumento di peso	Perdita di appetito e/o di peso
Altri sintomi	Altri sintomi depressivi atipici quali ipersonnia, iperfagia, paralisi plumbea. Sintomi psicotici e/o colpa patologica	Lamentele somatiche

L'attenzione al decorso longitudinale dei disturbi affettivi più volte precedentemente ricordato (*prima di poter diagnosticare un DDM devo escludere anche tramite colloquio con i familiari che nella storia del paziente vi siano elementi indicatori di bipolarità*) insieme all'impiego di un approccio probabilistico al singolo episodio depressivo (*quanto è grande la probabilità che l'attuale EDM sia bipolare?*) consentono quindi con sufficiente sicurezza di identificare una depressione bipolare. Que-

sta è la premessa indispensabile per l'impostazione di un corretto trattamento, innanzitutto per decidere se utilizzare o meno antidepressivi.

Per quanto concerne l'efficacia degli antidepressivi nella depressione bipolare, l'argomento è fonte di dibattito e fondamentalmente esistono due scuole di pensiero contrapposte; l'una che ritiene dannosi gli antidepressivi, l'altra che considera opportuno l'impiego di antidepressivi in associazione agli stabilizzatori in talune

circostanze. Le questioni aperte relative all'impiego di antidepressivi nella depressione bipolare, questioni su cui si basa il dibattito in corso sul loro possibile impiego, riguardano la loro efficacia, il fatto che possa verificarsi il fenomeno già citato della tolleranza, soprattutto nel lungo termine, ma soprattutto il rischio di *switch* in episodio contropolare, il rischio di induzione di stati misti e il rischio di accelerazione del ciclo/induzione di rapida ciclicità.

Per quanto concerne l'efficacia degli antidepressivi nella depressione bipolare, 2 recenti studi clinici randomizzati e controllati hanno mostrato che l'aggiunta di agomelatina o citalopram agli stabilizzanti non presenta alcun vantaggio in termini di efficacia acuta o profilattica. Una recente meta-analisi che include i due citati RCT ed altri ancora in corso di pubblicazione, conclude tuttavia che gli antidepressivi di seconda generazione hanno un effetto statisticamente significativo ma modesto per quanto riguarda la sintomatologia depressiva (*Standardized Mean Difference* 0.165), mentre non differiscono rispetto all'aggiunta di placebo per i tassi di risposta e remissione (*McGirr et al., Lancet Psychiatry 2016*). È quindi verosimile che solo alcuni pazienti possano beneficiare dall'aggiunta di un antidepressivo. Gli stessi autori concludono inoltre che l'impiego di antidepressivi non è associato ad un significativo incremento del rischio di *switch* maniacale nel breve termine, mentre è significativo l'incremento del rischio a 52 settimane (destabilizzazione a lungo termine); la conclusione clinica pratica che se ne può trarre è che se impiegati, gli antidepressivi nella depressione bipolare dovrebbero essere sempre impiegati in associazione con stabilizzanti dell'umore (mai in monoterapia), e dovrebbero essere sospesi dopo poche settimane.

L'impiego degli antidepressivi nella depressione bipolare, al di là della efficacia o meno in acuto, può in taluni casi determinare la comparsa di aspetti misti, comportando di conseguenza un incremento del rischio suicidario generalmente maggiore in caso di *mixity* (*Koukopoulos et al., Acta Psychiatr Scand 2014; Sani et al., Psychother Psychosom 2014; Tortorella et al., J Psychopathol 2015*). Da un punto di vista clinico si può concludere che l'impiego di antidepressivi debba prevedere una attenzione particolare al rilievo di sintomi

contropolari all'interno dell'EDM, sia esso già inquadrato in una diagnosi longitudinale di DB (in tal caso in associazione ad uno stabilizzante) che non ancora identificato come appartenente allo spettro bipolare (in tal caso in monoterapia); soprattutto agitazione psicomotoria e ansia intesa come tensione interna (a volte accompagnata da accelerazione ideica) dovrebbero indurre ad una particolare attenzione se non all'esclusione della opzione dell'impiego di antidepressivi. Nel caso invece di depressioni inibite/anergiche, con rallentamento ideomotorio importante, l'impiego di antidepressivi può rivelarsi utile (*Salvi et al., J Clin Psychiatry 2008; Pacchiarotti et al., Am J Psychiatry 2013*).

Al di là dell'impiego di antidepressivi, e nonostante divergenze tra le varie linee guida internazionali, il trattamento della depressione bipolare vede come farmaci di prima scelta in monoterapia: litio, acido valproico, lamotrigina, quetiapina (quetiapina XR), con l'aggiunta secondo alcune linee guida, di olanzapina e lurasidone (per un confronto tra le varie linee guida vedi *Parker et al., Acta Psychiatr Scand 2017*). Varie strategie non farmacologiche quali la psicoeducazione di gruppo o individuale, la terapia interpersonale e dei ritmi sociali (IPSRT) e la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) sono variamente indicate (in acuto e/o in mantenimento) per il trattamento della depressione bipolare: in acuto l'effetto sulla sintomatologia depressiva è di scarsa entità benché clinicamente significativo per alcune tipologie di intervento (CBT soprattutto e meno IPSRT), mentre è significativo l'effetto dell'aggiunta di interventi psicoeducativi e/o cognitivo-comportamentali (iniziati in pazienti depressi o eutimici) sulla prevenzione delle ricorrenze (*Oud et al., Br J Psychiatry 2016*).

In conclusione possiamo nuovamente ribadire l'importanza del corretto riconoscimento dell'episodio depressivo bipolare; la diagnosi di depressione bipolare non può che avvenire tenendo presente la prospettiva longitudinale e impiegando un approccio talvolta probabilistico che tenga conto di fattori di rischio genetici (familiarità) e di elementi clinici intraepisodici e di decorso che assumono significato di predittori di bipolarità. Tale diagnosi differenziale rispetto alla depressione unipolare è di fondamentale importanza per una corretta gestione terapeutica del paziente. ●