

Sviluppo di Mania o Ipomania nel decorso della Depressione Maggiore Unipolare

Jess G. Fiedorowicz, M.D., Ph.D.

Jean Endicott, Ph.D.

Hagop S. Akiskal, M.D.

*Nel trattare la depressione unipolare, è necessario avere presente
che alcuni pazienti esordiscono depressi e diventano bipolari*

Winokur e Tsuang 1996, p. 26

La Mania e l'Ipomania costituiscono le caratteristiche distintive del Disturbo Bipolare, una condizione caratterizzata da ricorrenti episodi di Mania, Ipomania o Depressione. Spesso la Mania e l'Ipomania non sono le prime manifestazioni di malattia. Studi di follow-up a lungo termine riportano che una percentuale considerevole di pazienti con Depressione Maggiore Unipolare sviluppano nel decorso di malattia episodi di Mania o Ipomania. Questi dati suggeriscono che molti pazienti con diagnosi di Depressione Unipolare sono in realtà affetti da Disturbo Bipolare, sebbene alcune caratteristiche di malattia non si siano ancora slatentizzate. Tale errore nella classificazione iniziale ha una grande rilevanza clinica in quanto il decorso di malattia e il trattamento della Depressione Unipolare e del Disturbo Bipolare sono molto differenti. Si sono pertanto resi

indispensabili studi osservazionali su coorti ben caratterizzate che prevedano follow-up intensivi. Nel presente capitolo viene effettuata una revisione di questi studi prospettici, condotti primariamente presso centri medici universitari, con particolare attenzione agli importanti contributi del Collaborative Depression Study (CDS).

Sono stati condotti numerosi studi osservazionali di follow-up di pazienti con diagnosi di Depressione Maggiore Ricorrente (DMR) che hanno sviluppato Mania o Ipomania. Fatta eccezione per un singolo studio che ha riportato che il 14% dei pazienti presentavano una fase contropolare dopo due episodi di depressione (Rao e Nammalvar 1977), gli studi precedenti (antecedenti al 1980) hanno riportato una percentuale di circa il 5% (Dunner et al. 1976; Lundquist 1945; Winokur e Morrison 1973). Di particolare interesse è il dato proveniente da precedenti analisi condotte solo su pazienti al primo episodio depressivo, che presentavano successivo decorso maniaco-depressivo nel 29-38% dei casi (Kinkelin 1954; Rao e Nammalvar 1977). Tale percentuale elevata può essere correlata al fatto che nel Disturbo Bipolare è tipico l'esordio con episodio depressivo, mentre la Mania si verifica solo nel 20% dei casi dopo tre o più episodi depressivi (Perris 1968). Come riportato di seguito, nel dettaglio, in questo capitolo, studi più recenti hanno individuato un'associazione tra episodi ricorrenti e viraggio.

Gli studi condotti dopo il 1980 in genere presentano una percentuale maggiore di viraggi nel lifetime, probabilmente perché venivano condotti follow-up più frequenti e venivano utilizzate definizioni meno stringenti di Mania. Gli studi prospettici che hanno utilizzato interviste diagnostiche strutturate per effettuare diagnosi di Depressione Maggiore Ricorrente nella valutazione iniziale riportano percentuali variabili di conversione da Depressione Maggiore Unipolare a Bipolare, fino ad un 6% annuo, come riportato nella Tabella 7.1 (Beesdo et al. 2009; Fiedorowicz et al. 2011; Geller et al. 1994; Goldberg et al. 2001; Kovacs et al. 1994; Lehmann et al. 1988; McCauley et al. 1993; Rao et al. 1995; Strober e Carlson 1982; Strober et al. 1993). Sebbene i tassi di conversione non sono strettamente lineari, la percentuale di pazienti che cambia diagnosi ogni anno di follow-up permette di effettuare un rapido confronto tra gli studi. I campioni più giovani presentano i tassi di conversione maggiore (Kovacs 1996), così come nel campione di bambini e adolescenti evidenziato nella Tabella 7.1, campione nel quale per ogni anno il 2,6-6,5% effettuava il viraggio in Disturbo Bipolare (Geller et al. 1994; Kovacs et al. 1994; McCauley et al. 1993; Rao et al. 1995; Strober e Carlson 1982; Strober et al. 1993). Come prevedibile, il tasso di conversione di un campione di adolescenti e giovani adulti rappresentativo della popolazione tedesca (Beesdo et al. 2009) risulta più basso rispetto ai tassi dei campioni solo di pazienti.

Importanti risultati provengono anche da numerosi studi condotti senza una valutazione strutturata di base. Le prime analisi condotte sui dati dello Iowa 500 di Winokur e Morrison (1973) riportavano un tasso di conversione di circa l'1% all'anno, con il 10% del campione che effettuava conversione solo successivamente (Winokur e Wesner 1987). In un campione svizzero di pazienti gravemente ammalati, il tasso di conversione era maggiore nei primi 4 anni dall'esordio mentre diveniva successivamente lineare con una variazione dell'1,25% ogni anno (Angst et al. 2005). Un campione di pazienti ambula-

TABELLA 7.1 Tassi di conversione dalla diagnosi di Depressione Unipolare a Disturbo Bipolare

Studio	N	Età media all'ingresso nello studio	Tipologia del campione	Follow-up medio (anni)	Follow-up massimo	Numero valutazioni prospettiche	Bipolare tipo I (%)	Bipolare tipo II (%)	Conversione totale (%)	Tasso di conversione (%/anno)
Beesdo et al. 2009	649	14-24 ^a	Campione rappresentativo della comunità	~ 7 ^a	10	3	1,7	2,3	4,0	0,6
Fiedorowicz et al. 2011	550	38	75% pazienti ricoverati (inpatient)	17,5	31	36	7,5	12,2	19,6	1,1
Geller et al. 1994	79	11	Pazienti ambulatoriali (outpatient)	4,9	5	20	19,0	12,7	31,6	6,5
Goldberg et al. 2001	74	23	Ricoverati	14,7	15	5	25,7	14,9	40,5	2,8
Kovacs et al. 1994	60	11	Ambulatoriali	6,3	12	Non riportato			15,0	2,4
Lehmann et al. 1988	65	42	Ricoverati e ambulatoriali	11,3	13	1	0,0	0,0	0,0	0,0
McCauley et al. 1993	65	12	Ricoverati e ambulatoriali	3,0	3	4	6,2	1,5	7,7	2,6
Rao et al. 1995	26	15	Ricoverati <50%	7,0	8	1			19,2	2,7
Strober e Carlson 1982 ^b	60	15	Ricoverati	3-4	4	6-8	0,0	16,7	16,7	4,2
Strober et al. 1993	58	15	Ricoverati	2	2	4			8,6	4,3

Nota. La tabella mette in evidenza i risultati di uno studio di coorte prospettico eseguito mediante un'intervista diagnostica strutturata all'ingresso nello studio per valutare il tasso di onset di Mania o Ipomania in campioni pazienti con Depressione Maggior Unipolare. Le dimensioni del campione sono basate sul numero di pazienti con diagnosi di Depressione Maggior all'ingresso nello studio. Se un singolo campione veniva pubblicato diverse volte, veniva riportata la pubblicazione più rappresentativa.

^aSi riferisce ai dati forniti per l'intero campione e non specificamente riportato per i sottocampioni con Disturbo Depressivo Maggior.

^bNon include coloro che svilupparono Mania durante l'episodio indice di ospedalizzazione.

Fonte: Fiedorowicz et al. 2011.

toriali studiati da Akiskal et al. (1983) mostrava un tasso di conversione del 20% nel corso di 3 anni. Un'analisi condotta sui pazienti dello studio CDS mostrava che il 10% dei pazienti con diagnosi di Disturbo Unipolare dopo 10 anni di follow-up aveva sviluppato un Disturbo Bipolare, con un tasso di circa l'1% all'anno (Coryell et al. 1995). Anche se negli studi viene considerato il tasso di conversione per anno, in realtà la maggior parte delle conversioni avviene nei primi anni di malattia dall'esordio, con una certa quota di rischio di conversione che persiste poi nel corso di tutta la malattia.

Sono state individuate in maniera prospettica nei pazienti con diagnosi di Depressione Maggiore Ricorrente numerose variabili associate al successivo sviluppo di Mania o Ipomania. La Tabella 7.2 mette in evidenza quelle variabili analizzate negli studi prospettici eseguiti su coorti di pazienti con Depressione Maggiore Unipolare. I fattori predittivi che erano presenti ripetutamente nelle analisi, sia nello stesso campione sia in campioni sovrapposti, nella presente sintesi sono riportati una volta sola. I principali fattori predittivi individuati sono l'età di esordio precoce (Akiskal et al. 1983; Angst et al. 2005; Beesdo et al. 2009; Fiedorowicz et al. 2011), la psicosi (Akiskal et al. 1983; Fiedorowicz et al. 2001; Goldberg et al. 2001; Strober e Carlson 1982; Strober et al. 1993), e una familiarità per Mania (Akiskal et al. 1983; Angst et al. 2005; Fiedorowicz et al. 2011; Strober e Carlson 1982) o una forte familiarità per Disturbi dell'Umore (Akiskal et al. 1983; Geller et al. 1994; Strober e Carlson 1982). Altri fattori predittivi di conversione in Disturbo Bipolare sono un esordio acuto (Akiskal et al. 1995; Strober e Carlson 1982), la presenza di numerosi episodi depressivi pregressi (Angst et al. 2005, Beesdo et al. 2009), la presenza di ipersonnia o rallentamento psicomotorio (Akiskal et al. 1983; Strober e Carlson 1982), lo sviluppo di Ipomania indotta da farmaci (Akiskal et al. 1983; Strober e Carlson 1982), la presenza di sintomi ipomaniacali sottosoglia (Fiedorowicz et al. 2011; Zimmermann et al. 2009). Non è stata invece sufficientemente valutata la presenza di lievi sintomi misti. Altre variabili

TABELLA 7.2 Fattori predittivi dello sviluppo da Depressione Unipolare a Bipolare

Variabile	Numero di studi
Psicosi	5
Età di esordio precoce	4
Familiarità per Disturbo Bipolare	4
Forte familiarità per Disturbo dell'Umore	3
Esordio acuto del Disturbo dell'Umore	2
Numerosi pregressi episodi depressivi	2
Ipersonnia o rallentamento psicomotorio	2
Ipomania indotta farmacologicamente	2
Sintomi ipomaniacali sotto soglia	2

Nota. Questa tabella mette in evidenza le variabili associate allo sviluppo di Disturbo Bipolare in pazienti con diagnosi di Depressione Maggiore Unipolare che sono state replicate in diversi campioni analizzati in modo prospettico.

riportate in letteratura sono la presenza di episodi *post partum* (Akiskal et al. 1983), la cronicizzazione della malattia (Coryell et al. 1995), la presenza di sintomi somatici (Strober e Carlson 1982), un calo di concentrazione (Strober e Carlson 1982), una minore risposta al trattamento antidepressivo (Strober e Carlson 1982), il fatto di non essere sposato (Akiskal et al. 1995), una maggior frequenza di agiti antisociali (Akiskal et al. 1995). Akiskal et al. (1995) analizzavano con i dati dello studio CDS anche le variabili correlate alla personalità e al temperamento, e i risultati sono discussi nel Capitolo 10.

Prime analisi dello studio CDS sulla progressione verso il Disturbo Bipolare

La progressione della diagnosi da Disturbo Unipolare a Bipolare è stata descritta in due analisi intermedie dello studio CDS (Akiskal et al. 1995; Coryell et al. 1995). L'analisi di Coryell et al. (1995) cercò di individuare le caratteristiche di stabilità a lungo termine nelle diagnosi di Depressione Maggiore Unipolare, Disturbo Bipolare tipo I, Disturbo Bipolare tipo II. Vennero selezionati 381 pazienti con diagnosi di Depressione Maggiore Unipolare all'ingresso nello studio che avevano completato i 10 anni di follow-up. Di essi solo 20 (5,2%) avevano sviluppato Mania, e 19 (5,0%) avevano sviluppato Ipomania, e nella maggior parte entro i primi 5 dei 10 anni di follow-up. Nel complesso, la diagnosi all'ingresso nello studio era fortemente predittiva del decorso di malattia. I pazienti che sviluppavano Disturbo Bipolare tipo II erano i pazienti più giovani e che presentavano un episodio di malattia cronico (>2 anni) all'ingresso nello studio. I pazienti che sviluppavano Disturbo Bipolare tipo I erano invece quei pazienti che avevano presentato sintomi psicotici o che avevano una familiarità per Disturbo Bipolare tipo I. Coryell et al. (1995), a conclusione della loro analisi, affermavano che la valutazione di base della polarità aveva la caratteristica di stabilità in quanto il 90% rimaneva unipolare.

La seconda analisi del CDS, condotta da Akiskal et al. (1995), esclude i pazienti che presentavano diagnosi di Disturbo Schizoaffettivo secondo i criteri RDC in quanto di pertinenza del Disturbo Bipolare tipo II, e pertanto venne osservato un numero inferiore di conversioni in Disturbo Bipolare tipo I (3,9%). L'analisi condotta da Akiskal valutò differenti fattori potenzialmente predittivi dello "switch" di polarità. La Tabella 7.3 mette in evidenza le variabili cliniche che differivano significativamente tra i pazienti che sviluppavano Disturbo Bipolare tipo I e II e i pazienti per cui non veniva modificata la diagnosi.

Nel loro articolo, Akiskal et al. (1995) analizzarono approfonditamente le variabili correlate al temperamento e alla personalità. Veniva somministrata ai pazienti una batteria di autovalutazione della personalità che comprendeva la scala Guilford-Zimmermann Temperament Survey (Attività Generale, Tendenza a dominarsi, Ascendenza, Sociovolezza, Stabilità Emozionale, Oggettività, Tendenza alla riflessione), la scala Interpersonal Dependency Inventory (Dipendenza Emozionale da un'Altra Persona, Mancanza di Sicurezza in Se Stessi in Ambito Sociale, Dichiarazione di Autonomia), la scala Lazare-Klerman-Armor Personality Inventory (Oralità, Ossessionalità e Assetto Isterico), la scala Maudsley

TABELLA 7.3 Correlati clinici della conversione della diagnosi da Disturbo Unipolare a Disturbo Bipolare nello studio di Akiskal et al. (1995)

Bipolare tipo I	Bipolare tipo II
Maggior presenza di sentimenti di inadeguatezza e scoraggiamento	Minore età all'ingresso nello studio e minore età di esordio
Maggiore ansia psichica	Minore probabilità di essere sposato o di vivere con un partner
Maggiore difficoltà di concentrazione	Maggiore durata dell'episodio depressivo indice
Maggiore ritiro sociale	Maggiore probabilità di soddisfare i criteri RDC per personalità ciclotimica
Maggiore compromissione del funzionamento	Maggior frequenza di Disturbo da Utilizzo di Sostanze (non alcol)
Deliri	Maggior ritiro sociale
Allucinazioni	Maggior frequenza di agiti antisociali minori
	Maggior probabilità di difficoltà lavorative o scolastiche
	Maggior presenza di miscelanea psicopatologica

Personality Inventory (Nevroticismo ed Estroversione) e la scala Minnesota Multiphasic Personality Inventory (Ego-resilienza ed Ego-controllo-5). I soggetti che sviluppavano Disturbo Bipolare II, ma non Disturbo Bipolare I, presentavano alcune caratteristiche di personalità distintive rispetto ai soggetti che non mostravano conversione. I pazienti che sviluppavano Disturbo Bipolare tipo II all'ingresso nello studio presentavano punteggi più elevati di Nevroticismo, Oralità, Dipendenza Emozionale da un'Altra Persona, Mancanza di Sicurezza in Se Stessi. Gli stessi pazienti presentavano punteggi inferiori alle misure di Ego-resilienza e Stabilità Emotiva (Akiskal et al. 1995). Akiskal utilizzava gli item sopracitati per valutare quali fossero le molteplici misure della personalità che permettevano di differenziare meglio quei pazienti che sviluppavano Disturbo Bipolare II dai pazienti con Depressione Maggiore Unipolare (e dai pazienti che sviluppavano invece Disturbo Bipolare I). Queste variabili comprendevano la labilità emotiva, il livello di energia-attività, la caratteristica di sognare ad occhi aperti, l'ansia sociale. Le prime tre di queste variabili sono risultate quelle con il maggior valore predittivo indipendente per la conversione a Disturbo Bipolare tipo II nelle analisi che prendevano in considerazione tutti gli altri fattori predittivi significativi. Non sono state individuate variabili correlate alla personalità che fossero caratteristiche dei pazienti che sviluppavano poi Disturbo Bipolare tipo I.

Analisi finale del Collaborative Depression Study sulla progressione al Disturbo Bipolare

Al termine dello studio CDS, quasi 1 su 5 (108 su 550; 19,6%) dei partecipanti che presentavano diagnosi di DMR all'ingresso nello studio veniva riclassificato come affetto da Disturbo Bipolare. In un'analisi di sopravvivenza, la probabilità cumulativa di sviluppare Mania o Ipomania era circa 1 su 4 (26,3%) (Fiedorowicz et al. 2011). Fiedorowicz et al. identificarono 550 individui che erano stati seguiti in follow-up per almeno un anno e presentavano all'ingresso nello studio una diagnosi di DMR secondo i criteri del DSM-IV (American Psychiatric Association 2000) che soddisfaceva i criteri RDC per DMR o Disturbo Schizoaffettivo, in fase depressiva, con caratteristiche prevalentemente affettive (Fiedorowicz et al. 2011). Di questo campione il 7,5% e il 12,2% al termine dello studio presentavano diagnosi di Disturbo Bipolare tipo I e tipo II rispettivamente, come messo in evidenza nella Figura 7.1. Tra i pazienti che svilupparono Mania nel corso dello studio, il 44% aveva presentato una fase di Ipomania in precedenza. Nella curva di sopravvivenza nella Figura 7.2 è illustrato il tempo per sviluppare Mania o Ipomania/Mania.

All'ingresso nello studio veniva compilata per ogni partecipante la scala SADS (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia; Endicott e Spitzer 1978, 1979), che valutava in particolare cinque sintomi maniacali: elazione del tono dell'umore, ridotto bisogno di sonno, incremento delle energie, incremento delle attività orientate su un obiettivo, grandiosità. L'analisi di Fiedorowicz et al. (2011) si focalizzava sulla valutazione del ruolo dei sintomi ipomaniacali come fattori predittivi di una progressione verso il Disturbo Bipolare e sulla valutazione dei fattori predittivi principali già descritti in letteratura: età di esordio precoce, familiarità per Disturbo Bipolare, Psicosi. Ognuna di queste variabili sembrava essere fattore predittivo indipendente di progressione verso il Disturbo Bipolare. Ogni sintomo ipomaniacale sottosoglia, anche se di minima intensità, era associato ad un incremento del rischio del 24% di sviluppare Disturbo Bipolare (hazard ratio [HR] = 1,24; 95% intervallo di confidenza [CI] = 1,09-1,41; $P = 0,001$), indipendentemente dall'età di esordio, dalla familiarità per Disturbo Bipolare o dalla presenza di Psicosi. La presenza di almeno tre sintomi ipomaniacali sottosoglia veniva identificata come il cut off ottimale su una curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) con una sensibilità solo del 16%, una specificità del 95% e un valore predittivo positivo del 42% (Fiedorowicz et al. 2011). Le figure suggeriscono come sia ancora limitata la capacità di prevedere chi tra i soggetti con Depressione Maggiore svilupperà un Disturbo Bipolare e come sia quindi importante il monitoraggio stretto dei pazienti in trattamento.

Dall'analisi finale emerse che i fattori predittivi di progressione differivano in base al sottotipo del Disturbo Bipolare. Due fattori fortemente predittivi di sviluppo di Disturbo Bipolare di tipo I erano il numero di screen maniacali positivi (HR = 1,40; 95% CI = 1,16-1,68; $P = 0,0004$) e la presenza di Psicosi all'ingresso nello studio (HR = 3,54; 95% CI = 1,85-6,77; $P = 0,0001$) (Fiedorowicz et al. 2011). Invece, l'unico fattore predit-

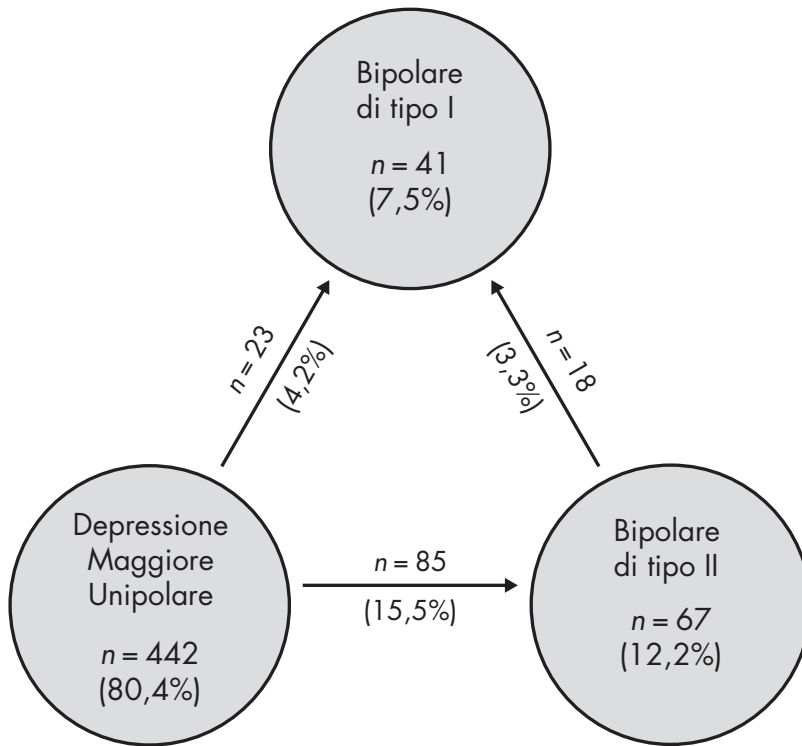


FIGURA 7.1 Progressione dalla Depressione Maggiore Unipolare al Disturbo Bipolare nel Collaborative Depression Study (CDS).

Dei 550 pazienti con diagnosi di Depressione Maggiore Ricorrente all'ingresso nello studio CDS e seguiti in follow-up per almeno un anno, 108 pazienti svilupparono un episodio di mania o di ipomania, con conseguente modifica della diagnosi in Disturbo Bipolare tipo I o tipo II, rispettivamente. In particolare, il 7,5% dei pazienti con diagnosi di Depressione Maggiore Ricorrente sviluppava mania, mentre il 12,2% sviluppava ipomania senza una evoluzione in mania. La figura mostra la progressione del cambiamento di diagnosi rispetto al campione originale.

tivo di sviluppo di Ipomania senza successiva Mania (cioè predittivo di conversione nel Disturbo Bipolare tipo II) era l'età di esordio precoce. Lo sviluppo di Mania era significativamente correlato alla presenza di alcuni sintomi ipomaniacali sottosoglia, qualunque fosse il grado (ridotto bisogno di sonno, energia eccessiva, aumento dell'attività orientata su un obiettivo, grandiosità). Il ridotto bisogno di sonno e l'energia eccessiva erano correlate allo sviluppo di Ipomania senza Mania (Fiedorowicz et al. 2011).

Un dato interessante era il fatto che la relazione tra la familiarità per Disturbo Bipolare e una progressione da Depressione Maggiore Unipolare a Disturbo Bipolare di tipo I o II era correlato ai sottotipi di Disturbo Bipolare basati su dati delle storie familiari dello studio CDS. Nel campione citato prima (Fiedorowicz et al. 2011) 331 dei 550 parteci-

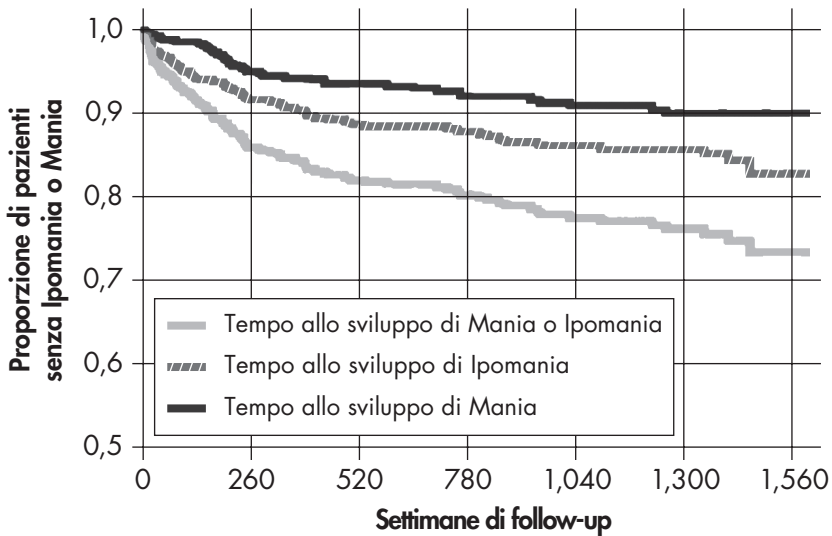


FIGURA 7.2 Tempo di progressione dalla Depressione Maggiore Unipolare al Disturbo Bipolare nel Collaborative Depression Study.

La probabilità cumulativa di sviluppare un Disturbo Bipolare era del 26,3% nel corso del follow-up, che continuava da una media (mediana) di 17,5 (19,9) a 31 anni di follow-up. Nel corso dei primi 5 anni di follow-up, il tasso di cambio di diagnosi era mediamente del 2,5% e quindi dello 0,5% all'anno. Fonte. Da Fiedorowicz JG, Endicott J, Leon AC, et al. "Subthreshold Hypomanic Symptoms in Progression From Unipolar Major Depression to Bipolar Disorder". *American Journal of Psychiatry* 168:40-48, 2011. Copyright 2011, American Psychiatric Association. Per gentile concessione.

panti con diagnosi di Depressione Maggiore Unipolare all'ingresso nello studio avevano partecipato ad uno studio familiare per cui venivano intervistati 2.467 parenti di primo grado. Per quanto riguarda altri 214 partecipanti veniva posta diagnosi a 1.519 parenti di primo grado sulla base della storia familiare secondo i criteri RDC, per cui attraverso le interviste condotte sui parenti veniva fatta diagnosi ai parenti non intervistati. Solo per 5 partecipanti non era disponibile la storia familiare. La presenza di familiarità per un qualsiasi Disturbo Bipolare non era associata significativamente allo sviluppo di Mania ($HR = 1,93$; $95\% CI = 0,88-4,21$; $P = 0,10$) o Ipomania senza Mania ($HR = 1,71$; $95\% CI = 0,93-3,15$; $P = 0,08$), ma, se considerate nello specifico, la familiarità per Disturbo Bipolare di tipo I o di tipo II era associata significativamente allo sviluppo di Mania ($P = 0,02$) o Ipomania senza Mania ($P = 0,02$), rispettivamente. Le prime analisi dello studio CDS avevano già associato la diagnosi e la familiarità sulla base dei sottotipi di Disturbo Bipolare (Coryell et al. 1984). Le analisi successive confermavano tali risultati in quei pazienti che erroneamente erano stati classificati come affetti da Depressione Maggiore Ricorrente. Tale aggregazione familiare rilevata nelle diagnosi cross-sectional e nell'osservazione prospettica del decorso di malattia fornisce un forte supporto empirico per la validazione del sottotipo II del Disturbo Bipolare.

Follow-up dei pazienti con esordio di Mania o Ipomania

Il CDS costituisce una fonte unica per poter effettuare uno studio di follow-up dei pazienti con esordio di Mania o Ipomania tra quelli con pregressa diagnosi di Depressione Maggiore Unipolare. Come riportato in precedenza, 108 partecipanti allo studio CDS esordirono con il primo episodio di Mania o Ipomania durante il follow-up. Se il primo episodio di Mania o Ipomania veniva considerato come episodio indice, 60 (56%) dei pazienti presentavano poi un successivo episodio maniaco o ipomaniaco nel corso del follow-up, che mediamente durava 14 ulteriori anni (Fiedorowicz et al. 2012). Tra i 108 pazienti che sviluppavano Mania o Ipomania, 21 presentavano una familiarità per Disturbo Bipolare, e 12 di essi manifestavano il primo episodio maniaco o ipomaniaco 8 settimane dopo l'inizio di un trattamento antidepressivo o di terapia elettroconvulsivante. Tra questi ultimi 12 pazienti soltanto 2 (17%) presentavano un successivo episodio maniaco o ipomaniaco rispetto ai 58 pazienti su 96 (60%) che invece non manifestavano il loro primo episodio maniaco o ipomaniaco immediatamente dopo l'inizio del trattamento (Test di Fisher, $P = 0,005$), con una differenza significativa sull'analisi di sopravvivenza (log-rank test, $\chi^2_1 = 5,9$; $P = 0,01$). Nella regressione di Cox sul tempo al successivo episodio di Mania o Ipomania, la familiarità per Disturbo Bipolare di qualsiasi tipo risultava significativamente associata (HR = 2,02; 95% CI = 1,07-3,79; $P = 0,003$). L'Ipomania/Mania indotta dal trattamento farmacologico, invece, non risultava associata (HR = 0,24; 95% CI = 0,06-1,01; $P = 0,052$). Altri due fattori che non risultavano associati erano l'età di esordio (HR = 0,99; 95% CI = 0,96-1,02; $P = 0,37$) e la durata dall'inizio dell'episodio ipomaniaco o maniaco, sia che venisse calcolata a 2 o più settimane (HR = 0,90; 95% CI = 0,46-1,79; $P = 0,077$) sia a 4 o più settimane (HR = 0,91; 95% CI = 0,62-1,72; $P = 0,091$). Tali dati indicano che una familiarità per Disturbo Bipolare influenza il decorso della malattia, anche dopo lo sviluppo di un episodio di Mania o Ipomania. Inoltre, la durata dell'episodio maniaco o ipomaniaco non influenza il rischio di ricorrenza di simili episodi. La presenza di apparente rischio ridotto di sviluppare successivi episodi dopo l'Ipomania indotta dai trattamenti farmacologici va a supporto di chi sostiene che l'Ipomania indotta dal trattamento farmacologico appartenga ad un disturbo distinto all'interno dello spettro bipolare (Akiskal et al. 2003).

Conclusioni

Lo studio CDS ha fornito dati dal valore unico in merito alla progressione dalla Depressione Maggiore Unipolare al Disturbo Bipolare, grazie alla sua durata e al rigore mantenuto nelle valutazioni. In particolare, tra i punti di forza dello studio vi era la valutazione iniziale attraverso un'intervista strutturata completa e l'esecuzione di frequenti valutazioni di follow-up (ogni 6 mesi o ogni anno). Grazie a ciò oggi sappiamo che uno su quattro tra i soggetti con Depressione Maggiore Unipolare sono a rischio di sviluppare

Mania o Ipomania ed è quindi necessaria una valutazione più attenta del Disturbo Bipolare. Dallo studio CDS è emerso che i fattori predittivi principali di progressione verso il Disturbo Bipolare sono la presenza di Psicosi, un'età di esordio precoce della patologia affettiva, una familiarità per sottotipi specifici di Disturbo Bipolare e la presenza di sintomi ipomaniacali al di sotto della soglia diagnostica.

Tuttavia, i modelli predittivi sviluppati dai risultati di questi studi sono insufficienti a identificare con un buon livello di affidabilità quei pazienti che nonostante una diagnosi iniziale di DMR svilupperanno poi un Disturbo Bipolare. Un modello predittivo valido sarebbe utile per diversi motivi. Da un punto di vista clinico, sarebbe importante poter classificare correttamente i pazienti quanto prima per l'impostazione di un trattamento adeguato e di un adeguato intervento di supporto sui familiari. Da un punto di vista della ricerca, una classificazione adeguata è fondamentale negli studi sull'eziologia, negli studi genetici e negli studi di fisiopatologia. Nell'ambito della ricerca sono infatti presenti importanti problematiche correlate al fatto che circa un quarto dei pazienti con Depressione Maggiore Unipolare risulta poi classificato in maniera scorretta. Pertanto, gli studi prospettici futuri dovrebbero aggiungere ad un'accurata valutazione clinica e fenomenologica l'esecuzione di profili genetici e la valutazione di rilevanti marcatori biochimici. Ciò porterebbe ad una maggiore accuratezza nell'identificazione dei fattori predittivi di progressione verso il Disturbo Bipolare. Una tale impostazione della linea di ricerca permetterebbe inoltre una riclassificazione più adeguata dei diversi disturbi presenti in maniera aspecifica all'interno dei Disturbi dell'Umore, con un'utile distinzione riguardo soprattutto alla polarità e al sottotipo del Disturbo Bipolare. Non è stato invece sufficientemente indagato il potere predittivo di conversione della presenza di lievi sintomi misti sia all'ingresso nello studio sia nel follow-up. La valutazione del valore predittivo di uno stato misto con sintomi sottosoglia come uno "stato misto depressivo" (la presenza di elementi ipomaniacale, isolati quali agitazione e irritabilità come fattore predittivo di bipolarità) è una delle sfide future per il superamento del sistema previsto dal DSM-IV-TR (Akiskal et al. 2005; Benazzi e Akiskal 2001). Risulta pertanto essenziale che vengano sviluppati studi prospettici come il CDS al fine di analizzare tali questioni nosologiche di estrema rilevanza clinica.

Implicazioni cliniche

- I clinici dovrebbero sempre tenere in considerazione che molti dei pazienti con diagnosi di Depressione Maggiore Unipolare potrebbero in seguito sviluppare un episodio di Mania o Ipomania, elementi caratteristici del Disturbo Bipolare. Pertanto, è fondamentale un monitoraggio stretto dei pazienti, in particolare quelli a più alto rischio. La valutazione dei sintomi maniacali o ipomaniacali non deve essere limitata alla valutazione iniziale.

- I principali fattori di rischio per lo sviluppo di Disturbo Bipolare sono la presenza di una storia di Psicosi, una familiarità per Disturbo Bipolare, un'età di esordio precoce, la presenza di sintomi ipomaniacali sottosoglia. Tuttavia, il potere predittivo di tali fattori è limitato e la sola presenza dei fattori di rischio non giustifica un cambiamento di diagnosi.
 - Nel Collaborative Depression Study, gli individui che sviluppavano Mania o Ipomania in conseguenza all'impostazione di un trattamento somatico sviluppavano meno frequentemente un successivo episodio di Mania o Ipomania. Tuttavia, bisogna tenere in considerazione che tali individui presentavano età maggiore e assenza di Psicosi. Risulta a tutt'oggi poco chiara la rilevanza nosologica di un'associazione temporale tra l'impostazione di un trattamento e lo sviluppo di Mania o Ipomania.
-

Bibliografia

- Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, et al: Bipolar outcome in the course of depressive illness: phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* 5:115-128, 1983
- Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, et al: Switching from "unipolar" to bipolar II: an 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 52:114-123, 1995
- Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF, et al: Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord* 73:65-74, 2003
- Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, et al: Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 85:245-258, 2005
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000 [trad. it. Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 4ª ed. Milano, Masson, 2002]
- Angst J, Sellaro R, Stassen HH, et al: Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 84:149-157, 2005
- Beesdo K, Hofler M, Leibenluft E, et al: Mood episodes and mood disorders: patterns of incidence and conversion in the first three decades of life. *Bipolar Disord* 11:637-649, 2009
- Benazzi F, Akiskal HS: Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study: the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes. *J Affect Disord* 67:115-122, 2001
- Coryell W, Endicott J, Reich T, et al: A family study of bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 145:49-54, 1984
- Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al: Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry* 152:385-390, 1995
- Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR: The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiatry* 133:905-908, 1976

- Endicott J, Spitzer RL: A diagnostic interview: the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 35:837-844, 1978
- Endicott J, Spitzer RL: Use of the Research Diagnostic Criteria and the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia to study affective disorders. *Am J Psychiatry* 136:52-56, 1979
- Fiedorowicz JG, Endicott J, Leon AC, et al: Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 168:40-48, 2011
- Fiedorowicz JG, Endicott J, Solomon DA, et al: Course of illness following prospectively observed mania or hypomania in individuals presenting with unipolar depression. *Bipolar Disord* 14:664-671, 2012
- Geller B, Fox LW, Clark KA: Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6- to 12-year-old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33:461-468, 1994
- Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE: Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 158:1265-1270, 2001
- Kinkelin M: [Course and prognosis in manic-depressive psychosis] (in German). *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 73:100-146, 1954
- Kovacs M: Presentation and course of major depressive disorder during childhood and later years of the life span. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:705-715, 1996
- Kovacs M, Akiskal HS, Gatsonis C, et al: Childhood-onset dysthymic disorder: clinical features and prospective naturalistic outcome. *Arch Gen Psychiatry* 51:365-374, 1994
- Lehmann HE, Fenton FR, Deutsch M, et al: An 11-year follow-up study of 110 depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 78:57-65, 1988
- Lundquist G: Prognosis and course in manic-depressive psychosis. *Acta Psychiatr Neurol Suppl* 35:1-96, 1945
- McCauley E, Myers K, Mitchell J, et al: Depression in young people: initial presentation and clinical course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32:714-722, 1993
- Perris C: The course of depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 44:238-248, 1968
- Rao AV, Nammalvar N: The course and outcome in depressive illness: a follow-up study of 122 cases in Madurai, India. *Br J Psychiatry* 130:392-396, 1977
- Rao U, Ryan ND, Birmaher B, et al: Unipolar depression in adolescents: clinical outcome in adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34:566-578, 1995
- Strober M, Carlson G: Bipolar illness in adolescents with major depression: clinical, genetic, and psychopharmacologic predictors in a three- to four-year prospective follow-up investigation. *Arch Gen Psychiatry* 39:549-555, 1982
- Strober M, Lampert C, Schmidt S, et al: The course of major depressive disorder in adolescents, I: recovery and risk of manic switching in a follow-up of psychotic and nonpsychotic subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32:34-42, 1993
- Winokur G, Morrison J: The Iowa 500: follow-up of 225 depressives. *Br J Psychiatry* 123:543-548, 1973
- Winokur G, Tsuang MT: The Natural History of Mania, Depression, and Schizophrenia. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1996
- Winokur G, Wesner R: From unipolar depression to bipolar illness: 29 who changed. *Acta Psychiatr Scand* 76:59-63, 1987
- Zimmermann P, Bruckl T, Nocon A, et al: Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry* 66:1341-1352, 2009