

- SINPIA -

- “I DISTURBI DEPRESSIVI IN ETÀ EVOLUTIVA”-

LINEE GUIDA

DIAGNOSTICHE – TERAPEUTICHE - GESTIONALI

Approvate CD SINPIA il 28 maggio 2007



GRUPPO DI LAVORO LINEE GUIDA NAZIONALI

Coordinatori: Proff. Levi Gabriel, Margari Lucia, Nardocci Franco

Estensori: Fabrizi Anna, Masi Gabriele, Militerni Roberto, Presicci Anna, Sogos Carla, Zuddas Alessandro.

PRESENTAZIONE GRUPPO DI LAVORO LINEE GUIDA NAZIONALI

Nel gennaio 2005 il Consiglio Direttivo della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza ha istituito un Gruppo di Lavoro, definito Gruppo Linee Guida Depressione (GLGD), per l'approfondimento e l'aggiornamento delle Linee Guida della Regione Puglia, allo scopo di adottarle a livello nazionale. I lavori sono stati ultimati a dicembre 2006.

PRESENTAZIONE REGIONE PUGLIA

Il programma nazionale per le linee guida dell'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali afferma l'importanza delle linee guida come strumento di politica sanitaria per la promozione della qualità dell'assistenza, in quanto capaci di orientare verso un uso razionale e appropriato delle risorse. Si propone, inoltre, di sviluppare ampie collaborazioni tra diverse istituzioni, in particolare tra le Agenzie Regionali, l'Istituto Superiore di Sanità, gli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico e le Società Scientifiche. Viene anche richiamato il rapporto tra linee guida e definizione dei livelli essenziali di assistenza, per cui interventi che non vengono riconosciuti come appropriati nelle linee guida non possono rientrare nei livelli essenziali di assistenza.

Nel settembre 2003 la Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza - sezione apulo-lucana - e l'Agenzia Regionale per la Sanità -Regione Puglia-, in collaborazione con le Università degli Studi di Bari e Cagliari e con l'IRCCS Stella Maris di Pisa hanno istituito un Gruppo di Lavoro che ha elaborato le Linee Guida Diagnostico-Terapeutico-Gestionali sui Disturbi Depressivi in età evolutiva, destinate ai medici di medicina generale e ai pediatri di libera scelta. Le Linee Guida sono state approvate nell'ambito di una Consensus Conference (8 luglio 2004 - Bari) e sono state rese operative ufficialmente nella Regione Puglia il 17-11-2004 (Deliberazione ARES N. 123/2004).

INDICE

A- PREMESSE

- 1 Definizione di Linee Guida
- 2 Scopi e destinatari delle Linee Guida sui disturbi depressivi
- 3 Metodi di ricerca della letteratura e di estrapolazione dei dati
- 4 Classificazione delle raccomandazioni basata sulle linee di evidenza

B- LINEE GUIDA BASI CULTURALI

1. I disturbi depressivi in età evolutiva: definizione
2. Epidemiologia
3. Criteri diagnostici dei disturbi depressivi
4. Limiti dei sistemi classificativi
5. Fenomenologia depressiva in relazione all'età
6. Fattori associati all'esordio o all'evoluzione
 - 6.1 Neurobiologia
 - 6.1a Evidenze genetiche
 - 6.1b Evidenze neurochimiche
 - 6.1c Asse ipotalamo-ipofisi-surrene
 - 6.1d Evidenze neurofisiologiche
 - 6.1e Evidenze di neuroimmagine
 - 6.2 Fattori di rischio
 - 6.2a Fattori ambientali
 - 6.2b Fattori individuali
7. Comorbidità
8. Storia naturale
 - 8.1 Decorso clinico
 - 8.2 Evoluzione a lungo termine
 - 8.3 Problemi aperti: depressione infantile/depressione dell'adulto-continuità/discontinuità
9. Fattori predittivi di rischio bipolare in pazienti depressi
10. Rischio suicidario
11. Diagnosi differenziale
12. Strumenti di valutazione
13. Limiti attuali degli strumenti di valutazione

- 14. Il trattamento: opzioni terapeutiche
 - 14.1 Trattamenti non farmacologici
 - 14.1a Counseling e interventi psicoeducativi
 - 14.1b Psicoterapie
 - 14.1c Interventi di prevenzione
 - 14.2 Farmacoterapia
 - 14.2a SSRI
 - 14.2b Antidepressivi triciclici
 - 14.2c Stabilizzanti dell'umore
 - 14.2d Nuovi farmaci
- 15. Efficacia e sicurezza degli antidepressivi nei bambini e adolescenti, rischio suicidario e comportamento suicidario
- 16. Limiti attuali sul trattamento e nuove prospettive

C- LINEE GUIDA DIAGNOSTICHE

- 1. Diagnosi del profilo del rischio depressivo
 - 1.1 Diagnosi del profilo del rischio depressivo: considerazioni generali
 - 1.2 Diagnosi del profilo del rischio depressivo: raccomandazioni
- 2. Diagnosi del disturbo depressivo
 - 2.1 Diagnosi del disturbo depressivo: considerazioni generali
 - 2.2 Diagnosi del disturbo depressivo: raccomandazioni

D- LINEE GUIDA TERAPEUTICHE

- 1. Il trattamento
 - 1.1 Il trattamento: considerazioni generali
 - 1.2 Il trattamento: raccomandazioni
- 2. Strategie del trattamento: algoritmo decisionale
- 3. Tattica del trattamento

E- LINEE GUIDA GESTIONALI

- 1 La gestione: considerazioni generali
 - 1.1 La gestione: le Unità Operative Ospedaliere e Territoriali di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza
 - 1.2 La gestione: la rete operativa

2. La gestione: raccomandazioni

F- BIBLIOGRAFIA

BASI CULTURALI: ALLEGATO A

LINEE GUIDA DIAGNOSTICHE: ALLEGATI A e B

LINEE GUIDA TERAPEUTICHE: ALLEGATO A

A- PREMESSE

1 DEFINIZIONE DI LINEE GUIDA.

Negli ultimi anni la medicina basata sulla evidenza ha mostrato un interesse crescente per diversi disturbi neuropsichiatrici in età evolutiva, attraverso l'elaborazione di Linee Guida pratiche. La definizione più diffusa e condivisibile di Linee Guida è quella del National Institute of Mental Health degli Stati Uniti: esse sono raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo sistematico di raccolta delle evidenze scientifiche più significative a livello della comunità nazionale e internazionale, allo scopo di "guidare" gli operatori, medici e non medici, nella scelta delle modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche. Le procedure riportate nelle Linee Guida relative a comportamenti professionali sono da considerare come aiuto alle decisioni cliniche, da utilizzare secondo coscienza e conoscenza. Le Linee Guida, inoltre, si pongono anche come un utile punto di riferimento per gli utenti, garantendo una loro partecipazione "informata" al processo diagnostico e terapeutico.

2 SCOPI E DESTINATARI DELLE LINEE GUIDA SUI DISTURBI DEPRESSIVI

La necessità di elaborare specifiche Linee Guida per i disturbi depressivi in età evolutiva è legata ad una serie di considerazioni.

- In età evolutiva la definizione, la diagnosi, i sistemi classificativi e il trattamento di tali disturbi sono ancora problematici. Tali difficoltà sono correlate alla peculiare e variabile espressività clinica nelle varie fasce di età e alla scarsità delle evidenze scientifiche, in particolare, per quanto riguarda l'efficacia dei vari trattamenti. Questi disturbi, quando si manifestano nei bambini e negli adolescenti, spesso sono non riconosciuti o sottovalutati o non trattati secondo indicazioni condivise dalla comunità scientifica internazionale.
- In età evolutiva, in realtà, esistono costellazioni sintomatologiche a carattere depressivo che soddisfano i criteri diagnostici comunemente utilizzati nell'adulto per i disturbi dell'umore. Questi quadri depressivi si verificano più frequentemente rispetto a quanto ritenuto in passato, possono essere cronici o ricorrenti e sono associati a una compromissione significativa del funzionamento adattivo, sociale e cognitivo. Inoltre, questi quadri clinici presentano un alto rischio sia di evoluzione verso gravi psicopatologie sia di mortalità.
- Il rapporto tra la depressione del bambino e quella dell'adulto presenta ancora alcuni aspetti controversi. Nella pratica clinica, spesso vengono utilizzati, in età evolutiva, gli stessi approcci diagnostici e gli stessi provvedimenti terapeutici degli adulti che, pertanto, potrebbero non essere adeguati.

Alla luce di queste considerazioni, si rende necessario un riconoscimento precoce dei primi segni, sintomi e sentimenti depressivi.

Queste Linee Guida forniscono una revisione delle attuali conoscenze sui disturbi depressivi in età evolutiva (Basi culturali). Tale revisione costituisce la base delle raccomandazioni pratiche per Diagnosi, Trattamento e Gestione di questi disturbi, nella fascia di età 0-18 anni (Linee Guida Diagnostiche, Terapeutiche, Gestionali).

Obiettivi di queste Linee Guida sono:

- garantire una adeguata valutazione dello sviluppo neuropsichico con una precoce individuazione dei casi sospetti
- definire percorsi diagnostici agibili
- definire gli interventi terapeutici
- definire il percorso assistenziale del paziente

L'introduzione e l'implementazione di queste Linee Guida possono consentire di:

- adottare uno strumento uniforme di politica sanitaria per migliorare la qualità dell'assistenza
- utilizzare appropriatamente le risorse
- potenziare i servizi di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza
- sviluppare la continuità tra ospedale e territorio
- minimizzare i costi
- diminuire le liste d'attesa.

I destinatari principali di queste Linee Guida sono i Neuropsichiatri Infantili. Tuttavia, ai fini della presa in carico precoce, è importante che queste Linee Guida vengano conosciute anche da: Pediatri di Libera Scelta, Medici di Medicina Generale, Psicologi, Psicoterapeuti, professionisti in altri settori della sanità e non, coinvolti direttamente o indirettamente in pubblici servizi a contatto con bambini-adolescenti (es. insegnanti, terapisti, educatori, etc.), operatori con responsabilità nell'organizzazione dei servizi per i bambini-adolescenti affetti da depressione, familiari di pazienti affetti da tali patologie. Questi ultimi, essendo maggiormente a contatto con bambini e adolescenti, sono le figure più idonee a riconoscere i segni di allarme, al fine di un invio precoce al neuropsichiatra infantile, che si occuperà della diagnosi, del trattamento e della gestione.

Il processo di revisione di queste linee guida verrà effettuato dopo quattro anni dalla approvazione. Tale termine potrebbe essere anticipato qualora vengano rilevate evidenze scientifiche significative che non sono contenute nelle raccomandazioni.

3 METODI DI RICERCA DELLA LETTERATURA E DI ESTRAPOLAZIONE DEI DATI

Gli autori hanno utilizzato, quale metodologia principale di riferimento per elaborare queste Linee Guida, la Evidenced Based Medicine. Hanno preso in considerazione le più recenti Linee Guida, relative ai disturbi depressivi in età evolutiva, elaborate dalle società scientifiche maggiormente accreditate in campo internazionale; inoltre, hanno fatto riferimento alle proprie esperienze cliniche e hanno considerato le opinioni di vari esperti scientificamente qualificati e di rappresentanti nazionali e internazionali sullo stato dell'arte di questi disturbi. In particolare, i dati utilizzati per la elaborazione di queste linee guida sono stati estratti dalle seguenti risorse:

- **Analisi critica delle seguenti Linee Guida:**
 - National Health and Medical Research Council, Depression in young people: clinical practice guideline (NHMRC, 1997)
 - American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP), Practice Parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder and with depressive disorders (AACAP, 1997-1998)
 - American Psychiatric Association (APA), Practice Guidelines for the Treatment of patients with major depressive disorder, revision (APA, 2000)
 - American Psychiatric Association (APA), Practice Guidelines for the treatment of psychiatric disorders-Compendium 2002 Quick Reference (APA 2002)
 - World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders (WFSBP, 2002)
 - Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), Evidence Report on Treatment of depression: newer pharmacotherapies (AHCPR, 1999)
 - National Institute for Clinical Excellence, Depression in children and young people: identification and management in primary, community and secondary care (NICE, 2005).
- Meta-analisi di articoli di reviews e testi di libri trovati mediante una ricerca nel database di MEDLINE, libreria COCHRANE (sino ad Novembre 2006).
- Analisi dei dati della Organizzazione Mondiale della Sanità, Priority Medicine for Europe and the World (2004) e del National Institute of Mental Health (NIMH, USA, 2000).
- Programma Nazionale per le Linee Guida (2002).

- Esperienza clinica individuale degli autori.

4 CLASSIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI BASATA SULLE LINEE DI EVIDENZA

Le singole raccomandazioni sono definite in accordo alla seguente classificazione, ricavata dalle linee guida dell'*American Academy of Child Adolescent Psychiatry*:

- **Standard Minimo**: Raccomandazioni basate su evidenze sostanziali quali quelle derivate da almeno due rigorosi studi controllati, in doppio cieco. Tali indicazioni dovrebbero essere seguite nella quasi totalità dei casi (90%) ed i motivi della loro eventuale non osservanza dovrebbero essere riportati in cartella.
- **Linea Guida Clinica**: Raccomandazioni basate su significative ma limitate evidenze cliniche (studi in aperto, singoli casi), ma condivise dalla maggioranza degli esperti. Dovrebbero essere applicate nella maggioranza dei casi (75%), ma nella pratica clinica dovrebbero essere tenute sempre presenti le necessarie eccezioni.
- **Opzione Clinica**: Pratica accettabile ma non derivata da sufficienti ed incontrovertibili evidenze cliniche. Dovrebbe essere considerata appropriata in alcuni casi ma da evitare in altri.

Per ogni raccomandazione è anche specificata la Forza dell'Evidenza e la Forza della Raccomandazione, utilizzando i criteri dell'*American Association of Pediatrics*:

- ***Buona/Forte***: basata su evidenze scientifiche di alta qualità e/o forte consenso clinico
- ***Sufficiente***: basata su evidenze scientifiche limitate o di modesta qualità metodologica
- ***Scarsa***: scarse evidenze scientifiche e limitato consenso clinico

Inoltre, alcune Raccomandazioni sono segnalate con la sigla **GLGD**, poiché sono basate sul giudizio, secondo coscienza e conoscenza, dei componenti il Gruppo di Lavoro Linee Guida Depressione.

***B- LINEE GUIDA
BASI CULTURALI***

1.1 DISTURBI DEPRESSIVI IN ETÀ EVOLUTIVA: DEFINIZIONE

Negli anni si è dibattuto sull'esistenza della depressione, in quanto *disturbo* vero e proprio, nei bambini e negli adolescenti. Nel 1971 l'Unione degli Psichiatri Infantili Europei dichiarò ufficialmente che la depressione poteva manifestarsi anche nell'infanzia e nell'adolescenza e negli ultimi 20 anni molti autori hanno contribuito ad una migliore definizione di tali disturbi in età evolutiva (Ryan, 1992-2003a; Kovacs, 1994-1996-1997a-1997b; Brent et al, 1995a; Roberts et al, 1995; Birmaher et al, 1996a-1996b-1998-2002-2004; Harrington, 1996; AACAP, 1997-1998; Kashani, 1997; Levi e Sogos, 1997; Carlson, 2000; Goodman et al, 2000; NIMH, 2000; Park et Goodyer, 2000; Fombonne et al, 2001a-2001b; Levi, 2001; Thorpe et al, 2001; Luby, 2002-2003-2004a-2004b; Purper-Ouakil et al, 2002; Allen-Meares et al, 2003; Brennan, 2003; Elliot and Smiga, 2003; Goodyer et al, 1997a-1997b; Hazell, 2003; Lagges et Dunn, 2003; Luby et al, 2002-2003-2004a; Poli et al, 2003; Yorbik et al, 2004; Mazzoncini et al, 2005).

Attualmente, si riconosce che i disturbi depressivi in età evolutiva, anche se con differenze importanti, hanno una consistenza e una stabilità di malattia simili a quelli dell'adulto. Infatti, le principali forme cliniche di depressione, il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) e il Disturbo Distimico (DD) rappresentano disturbi comuni in età evolutiva, che determinano un significativa compromissione funzionale, influiscono sullo sviluppo sociale, cognitivo ed emotivo, frequentemente persistono in età adulta e rappresentano un precursore di altri disturbi psicopatologici da adulti, con un aumentato rischio di suicidio e/o di evoluzione verso il disturbo bipolare.

Un disturbo depressivo è caratterizzato dalla presenza di un certo numero di sintomi depressivi associati a specifici sentimenti depressivi (Ryan, 1992-2003a; Kovacs, 1994-1996-1997a-1997b; Brent et al, 1995a; Roberts et al, 1995; Birmaher et al, 1996a-1996b-1998-2002-2004; Harrington, 1996; AACAP, 1997-1998; Kashani, 1997; Levi e Sogos, 1997; Carlson, 2000; Goodman et al, 2000; NIMH, 2000; Park et Goodyer, 2000; Fombonne et al, 2001a-2001b; Levi, 2001; Thorpe et al, 2001; Luby, 2002-2003-2004a-2004b; Purper-Ouakil et al, 2002; Allen-Meares et al, 2003; Brennan, 2003; Elliot and Smiga, 2003; Goodyer et al, 1997a-1997b; Hazell, 2003; Lagges et Dunn, 2003; Luby et al, 2002-2003-2004a; Poli et al, 2003; Yorbik et al, 2004; Mazzoncini et al, 2005). Tipici sentimenti depressivi sono la tristezza, il senso di inadeguatezza, di mortificazione e di vergogna, la paura di non essere amati, la sensazione di esclusione dal gruppo, il senso di colpa, l'incapacità ad esprimere e a modulare l'aggressività. I bambini depressi sono

bambini tristi, consapevoli di esserlo, anche se possono negarlo o esprimerlo in maniera paradossale o poco chiara; sono preoccupati, chiedono spesso se si vuol loro bene, ma non riescono ad esprimere il proprio bisogno. Sono bambini che non si divertono e/o non investono nel gioco e nelle attività previste per l'età (video-games, sports, attività con amici), sono annoiati. Possono essere oppositivi e manifestare una compromissione delle prestazioni scolastiche. Alcuni bambini possono presentare un quadro più grave, simile alla depressione melanconica dell'adulto, caratterizzato da vera e propria anedonia, con perdita di entusiasmo nel gioco e in risposta ad eventi gioiosi. Sono relativamente frequenti le preoccupazioni e le fantasie sul tema della morte, che compaiono in maniera eccessivamente precoce o atipica.

Va rilevato, tuttavia, che questi sintomi e sentimenti depressivi vengono acquisiti attraverso un processo costituito da molti stadi, la maggior parte dei quali può passare inosservato. Spesso sono spesso difficili da mettere in evidenza in quanto possono essere confusi con altri sintomi affettivi, che si sovrappongono ad essi; possono essere intensi e profondamente radicati, ma esprimersi poco sul piano sintomatologico; sono comunque difficilmente delimitabili dal bambino e quindi per lui difficili da descrivere. Alcuni autori sostengono l'incapacità dei bambini prima dei 7 anni di riferire sentimenti di autosvalutazione e di vergogna; altri sostengono la tesi secondo cui i pensieri di disperazione e mancanza di speranza non possono presentarsi pienamente depressivi prima dell'adolescenza (Harrington, 1996; Levi e Sogos, 1997; Levi, 2001; Mazzoncini et al, 2005). Viene ancora discusso a quale età i bambini siano in grado di sperimentare e descrivere quei sintomi e sentimenti che si considerano necessari per la diagnosi di depressione. In passato, la comparsa di tale "capacità" rappresentava la *conditio sine qua non* per uno stato depressivo e sanciva l'epoca a partire dalla quale si poteva formulare una diagnosi di "depressione".

Attualmente, un atteggiamento di questo genere appare quanto meno limitativo alla luce dei più recenti orientamenti circa lo sviluppo delle emozioni e della regolazione affettiva. Appare, infatti, improprio confondere il *percepire* e lo *sperimentare* un sentimento depressivo con il *saper riflettere su* e il *descrivere* un sentimento depressivo. Questi ultimi due aspetti si riferiscono alla capacità del bambino di accedere ad una esperienza autoriflessiva di Sé e dei propri stati mentali, ovvero ad una capacità di "mentalizzazione affettiva" che matura nel tempo. Ma ciò non significa che, molto più precocemente, egli non possa andare incontro a disordini del percorso di autoregolazione degli affetti, che si traducono in dinamiche depressive, le quali vengono *agite* sul piano somatico e

comportamentale. In questa prospettiva, i sintomi depressivi finiscono per diventare la modalità espressiva privilegiata ed esclusiva di eventuali sentimenti depressivi; un'esperienza percepita ed agita ma che, in rapporto all'età, il bambino ha difficoltà a sistematizzare nei suoi sistemi di conoscenza.

2 EPIDEMIOLOGIA

Negli ultimi anni si è assistito ad un incremento della frequenza dei disturbi psicopatologici in età evolutiva. Dati forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (2004) evidenziano che, nel mondo, 121 milioni di persone soffrono di disturbi psichiatrici, di cui il 10-20% sono minori; i Disturbi Depressivi, come impatto sulla qualità della vita, sono al 3° posto nel mondo e al 1° posto in Europa; rappresentano la 3° causa di disabilità al mondo e la 1° causa in Europa. Nel 2002 la depressione unipolare costituiva il 4.5% della morbilità mondiale e il 7.6% della morbilità europea (OMS, 2004). Si prevede che, nel 2020, la depressione unipolare diventi la seconda causa di malattia nel mondo. Alcuni studi epidemiologici hanno evidenziato un incremento nella prevalenza del disturbo lungo tutto l'arco della vita: ogni successiva generazione sembra essere a maggiore rischio di sviluppare un disturbo depressivo in età sempre più precoci (AACAP 1998; Birmaher et al. 1996; Park et al., 2000).

Considerando la prevalenza del disturbo depressivo nelle varie fasce di età, alcuni studi riportano le seguenti prevalenze relative ai disturbi depressivi in età evolutiva: 0.3-1% in età prescolare, 0,4-2,5% in età scolare, 4-8,3% in adolescenza (OMS, 2004).

Considerando le singole forme, la prevalenza del Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) è stimata tra l'1.8% e il 2.5% in età prepubere e tra il 2.9% e il 4.7% negli adolescenti; la prevalenza del Disturbo Distimico (DD) è stimata tra lo 0.6% e l'4.6% nei bambini e tra l'1.6% e l'8% negli adolescenti (Esser et al, 1990; Faravelli et al, 1990; Fleming et Offord, 1990; Cooper et Goodyer, 1993; Lewinshon et al, 1993a; Polaino-Lorente et Domenech, 1993; Angold e Costello, 1995; Brent et al, 1995a; AACAP, 1998; Dubini et al, 2001; Kessler et al, 2001; Nobile et al, 2003; Bonati e Clavenna, 2005) (Tab. 1).

Il rapporto maschio-femmina è 1:1 in età prescolare e scolare, 1:2 negli adolescenti (Fleming et Offord, 1990; Angold e Rutter, 1992).

La variabilità delle stime epidemiologiche riflette le difficoltà diagnostiche legate all'estrema eterogeneità della sintomatologia in età evolutiva e della diversità degli strumenti diagnostici utilizzati. Nel complesso, si può concludere che l'incidenza aumenta dopo la pubertà e che la prevalenza stimata negli adolescenti è simile a quella degli adulti, suggerendo che la depressione degli adulti spesso esordisce in adolescenza (il 50% degli adulti depressi riferisce il 1° episodio depressivo prima dei 18 anni). Alcuni studi indicano un aumento della prevalenza di forme più lievi e ad esordio più precoce sia per un abbassamento della soglia di richiesta di consultazione (legata ad una maggiore

consapevolezza del problema nella popolazione generale), sia per una maggiore attenzione sanitaria e una aumentata sensibilità diagnostica dei clinici alla depressione dell'infanzia, sia probabilmente per il fatto che le condizioni di vita attuali sono maggiormente in grado di slatentizzare condizioni di vulnerabilità depressiva, anche e soprattutto in età evolutiva (Ryan et al, 1992; Neuman et al, 1997).

Tab.1 Prevalenza di DDM e DD

PREVALENZA	
DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE	DISTUBO DISTIMICO
1.8-2.5% BAMBINI 2.9-4.7% ADOLESCENTI	0.6-4.6% BAMBINI 1.6-8% ADOLESCENTI

3 CRITERI DIAGNOSTICI DEI DISTURBI DEPRESSIVI

Per la diagnosi dei disturbi depressivi in età evolutiva vengono utilizzati, nella pratica clinica, il Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders - IV Edition - Text Revision (DSM-IV-TR, APA 2000) e l'International Classification of Disease – X Edition (ICD-10, WHO 1992) (ALLEGATO A).

In realtà, questi criteri diagnostici sono applicabili abbastanza agevolmente in età scolare e adolescenziale, ma necessitano di ulteriori specifiche per fasce di età più precoci.

Tra il 2001 e il 2002 è stato istituito dall'American Academy for Child and Adolescent Psychiatry un gruppo di lavoro multidisciplinare (Task Force on Research Diagnostic Criteria: Infancy and Preschool) che ha proposto, primariamente a scopo di ricerca, di estendere i criteri diagnostici del DSM-IV alla fascia di età 0-5 anni. Questo gruppo di studio e di ricerca ha elaborato dei criteri diagnostici definiti Research Diagnostic Criteria – Preschool Age (RDC-PA, 2003), consistenti in alcune modifiche di criteri del DSM-IV per 13 patologie psichiatriche in età prescolare. In particolare, per il DDM sono state fatte le seguenti considerazioni: i bambini depressi in età prescolare, similmente a bambini più grandi e agli adulti, evidenziano sintomi tipici come tristezza o irritabilità e anedonia, ma l'anedonia si manifesta come “assenza di allegria”; inoltre, come gli adolescenti e gli adulti, mostrano segni neurovegetativi, come alterazioni del sonno e dell'appetito; possono presentare alcuni giorni di eutimia; le tematiche di morte e suicidio si evidenziano principalmente nel gioco.

Pertanto, sono stati modificati i primi due criteri del DSM-IV ed è stata proposta l'aggiunta di un nuovo criterio:

- Item 1) Umore depresso per la maggior parte del giorno, per più giorni, come indicato da dati soggettivi (es. sentimenti di tristezza o di vuoto) o osservati da altri (es. sembra triste). Nota: nei bambini e adolescenti l'umore può essere irritabile.
- Item 2) Marcata riduzione di interesse o piacere in tutte o la maggior parte delle attività per la maggior parte del giorno, per più giorni (come indicato da dati soggettivi o osservati da altri).
- Nuovo criterio: persistente impegno in attività o giochi con tematiche di morte o suicidio.

Questi criteri, tuttavia, sono più facilmente applicabili nella fascia 3-5 anni, con maggiore difficoltà nella fascia 0-2 anni.

Per la fascia di età 0-3 anni attualmente si fa riferimento alla classificazione Zero to Three Revised in cui viene inclusa la diagnosi, secondo i criteri del DSM-IV lievemente modificati, sulla base delle proposte del gruppo RDC-PA, di Disturbo Depressivo dell'Infanzia (Zero to Three, Revised edition 2005) (ALLEGATO A).

4 LIMITI DEI SISTEMI CLASSIFICATIVI

Anche in età evolutiva si è diffuso un approccio di tipo categoriale, in base al quale la depressione si configura come una *categoria* caratterizzata da una costellazione di sintomi, che devono soddisfare predefiniti criteri di numero e di durata: la diagnosi si basa su ciò che è osservabile e descrivibile, astenendosi dalla interpretazione dei vissuti che possono sottendere *ciò che il soggetto fa e/o dice di “sentire”*.

E' opportuno ribadire che l'approccio categoriale fa riferimento, per definizione, a criteri diagnostici “obiettivi”, osservabili e descrivibili. In questa prospettiva, anche affermazioni del tipo “mi sento di triste” ovvero “ho perso l'interesse per cose che prima mi piacevano molto” finiscono per essere dati puramente descrittivi utilizzabili ai fini diagnostici, indipendentemente dalle dinamiche e dai reali vissuti che possono sottenderle.

Numerosi rilievi clinici hanno messo chiaramente in evidenza i limiti di un inquadramento nosografico basato esclusivamente su un approccio di tipo categoriale. Tali limiti si riferiscono in particolare alla attendibilità dei criteri diagnostici e alla validità delle categorie definite sulla base di tali criteri e possono così riassumersi:

- criteri diagnostici riferiti a comportamenti con caratteristiche di stabilità, che non tengono conto della mutevolezza dell'espressività clinica del disturbo depressivo relativa all'età e al livello di sviluppo cognitivo-emozionale del soggetto (es. le lamentele somatiche, che rappresentano un sintomo tipico della fenomenologia depressiva nel bambino, nella fascia di età prescolare e scolare, non sono incluse tra i criteri diagnostici)
- mancata considerazione dell'ecosistema
- eccessiva attenzione a segni e sintomi, piuttosto che alla costellazione di sentimenti e sintomi depressivi
- incerta definizione di alcuni “criteri”, quali l' “irritabilità”, la “perdita di interesse”, la “mancanza di energia” o la “ridotta capacità di concentrarsi” che, pertanto, risentono della valutazione soggettiva dell'operatore
- artificiosa demarcazione tra normale e patologico, con conseguente uso rigido di criteri di inclusione e di esclusione e di definizione dei livelli soglia e mancata considerazione del continuum tra normale e patologico
- rilevazione solo dei casi più gravi
- considerazione di categorie diagnostiche come entità separate e indipendenti, senza un adeguato approfondimento delle relazioni tra le categorie

- criteri diagnostici applicabili abbastanza agevolmente all'età scolare e a quella adolescenziale, ma sono necessarie ulteriori specifiche per le fasce di età più precoci.

Sulla base di tali considerazioni diversi ricercatori tendono a privilegiare un approccio dimensionale rispetto a quello categoriale. In rapporto all'approccio dimensionale, la depressione non rappresenta una categoria definita dalla giustapposizione di sintomi, ma si definisce piuttosto come una dimensione, vale a dire come un vissuto esperienziale con un grado di espressività variabile, che si colloca lungo una sorta di continuum: la depressione, quale entità clinica, viene a configurarsi quando si supera un valore soglia.

La classificazione Zero to Three rappresenta il primo passo per definire i disturbi neuropsichici nella prima infanzia, inserendo anche la valutazione delle relazioni sociali, tuttavia i criteri e i confini tra i vari disturbi necessitano di maggiore definizione. In particolare, la scelta di inserire nella classificazione Zero to Three Revised i criteri diagnostici dei disturbi depressivi in modo quasi del tutto sovrapponibile a quelli dell'adulto merita ulteriori approfondimenti.

5 FENOMENOLOGIA DEPRESSIVA IN RELAZIONE ALL'ETÀ

La sintomatologia del DDM e del DD in età evolutiva è più ricca e composta di quanto previsto dai criteri diagnostici utilizzati nella pratica clinica (Kovacs et al, 1994-1996-1997a-1997b; Kashani et al, 1997; AACAP, 1998; Aschauer, 1999; Goodman et al, 2000; Klein et al, 2000; Flament et al, 2001; Fombonne et al, 2001-2001b; Levi et al, 2001; Masi et al, 2001; Nobile et al, 2003; Luby et al, 2004a). Una delle variabili che incidono maggiormente nella fenomenologia depressiva è la fase di sviluppo in cui il disturbo esordisce.

Pur considerando che la diagnosi di DDM e di DD deve rispettare i criteri classificativi del DSM-IV-TR o dell'ICD-10, tuttavia, l'esperienza clinica, in accordo con i dati della letteratura, ha permesso di identificare quadri clinici di depressione variabili in relazione all'età di sviluppo (Tab. 2):

< 3 anni

In questa fascia d'età i sintomi più frequenti sono:

- pianto eccessivo
- irritabilità
- disturbi del sonno
- alterazioni delle abitudini alimentari
- alterazioni della motricità (rallentamento o irrequietezza)
- ritardo o regressione psicomotoria
- disturbi psicosomatici (vomito, diarrea, asma, dermatite, alopecia, etc)
- difficoltà a raggiungere il peso previsto per l'età
- scarso contatto visivo
- ridotta mimica facciale
- assenza del sorriso sociale
- scarsa curiosità, scarsa esplorazione
- scarso interesse per il gioco
- auto/eteroaggressività

3-5 anni

In questa fascia d'età, i bambini con **DDM** presentano i sintomi tipici rappresentati da:

- alterazioni del tono dell'umore (tristezza, irritabilità, appiattimento dell'affettività); il bambino apparire amimico, eccessivamente capriccioso, scontroso, imbronciato; l'irritabilità può manifestarsi con atteggiamenti provocatori, di sfida, oppositività, disubbidienza, scatti di collera, aggressività, pianto immotivato
- anedonia, ovvero riduzione o perdita di interesse e/o piacere nel gioco ("non si divertono nel giocare") o per altre attività risultate prima piacevoli.

Inoltre, questi bambini presentano altri sintomi peculiari di questa fase dello sviluppo, come:

- lamentele somatiche (vomito, asma, dermatite, allergie, dolori addominali, cefalea, alopecia): possono rappresentare il motivo di consultazione
- mondo immaginativo e giochi di fantasia caratterizzati da contenuti di fallimento, dolore, distruzione
- gioco monotono e ripetitivo
- comportamenti auto/eteroaggressivi: alcuni bambini possono agire tali fantasie in comportamenti auto-eteroaggressivi, con facilità agli acting-out, esposizione ai pericoli e facile tendenza agli incidenti
- dipendenza e ansia: spesso si instaura un legame molto stretto e regressivo con la madre, evidenziando atteggiamenti tipo piagnucolare o aggrapparsi in modo adesivo o con sintomi tipici di un disturbo d'ansia da separazione
- sentimenti di inadeguatezza e di inferiorità, insicurezza, con bassa tolleranza alle frustrazioni, tendenza a ritirarsi dinanzi alle difficoltà e necessità di rassicurazioni e gratificazioni
- tendenza a richiedere scuse per minime infrazioni
- difficoltà di socializzazione con progressivo evitamento sociale: il piccolo appare timido, chiuso, imbarazzato, preferisce stare da solo o con gli adulti.

Altri sintomi tipici dell'adulto possono avere espressività tipica per questa fascia di età. Per esempio:

- disturbi del sonno: difficoltà di addormentamento, incubi frequenti e terrori notturni
- alterazioni del comportamento alimentare: anche coprofagia o pica
- variazioni del peso: difficoltà a raggiungere il peso previsto per l'età.

Inoltre, il bambino in età prescolare depresso può perdere abilità già acquisite in diversi ambiti (motorio, linguistico, cognitivo, controllo sfinterico):

- eccesso o riduzione dell'attività motoria, stanchezza eccessiva
- riduzione dell'iniziativa verbale con una scarsa tendenza a comunicare
- apatia, difficoltà di attenzione
- enuresi e/o encopresi.

I bambini in età prescolare con **DD** appaiono molto tristi e/o irritabili, la loro mimica facciale ed il contatto visivo sono scarsi, la loro affettività è appiattita. Non mostrano piacere nel gioco, hanno condotte di ritiro sociale, scarsa comunicazione verbale, scarsa reattività; il livello di attività motoria può essere basso (rallentamento), ma anche talora abnormemente alto (ipercinesia). Sono frequenti scarso appetito, problemi di sonno e, talora, anche un rallentato sviluppo fisico. Sono maggiormente capaci di riferire il sentimento di sentirsi poco amati, la perdita di speranza, le lamentele somatiche, le ansie, le preoccupazioni e le difficoltà di concentrazione.

6- 11 anni

In età scolare e preadolescenziale il bambino con **DDM** ha una maggiore capacità di verbalizzare e di condividere i propri sentimenti depressivi con altre persone. Pertanto, oltre ai sintomi presenti nella fascia di età precedentemente descritta, sono presenti:

- tendenza ad esprimere l'umore depresso nei giochi, nei sogni e nei disegni: emergono fantasie di morte, bassa autostima, sentimenti di perdita e di abbandono, sensi di colpa, sentimenti di non essere amato o di essere rifiutato dagli altri
- tendenza ad annoiarsi in attività piacevoli per l'età o risultate precedentemente piacevoli (es. attività sportive, in gruppi, videogames, etc)
- difficoltà relazionali con i coetanei e resistenza a nuove esperienze, con tendenza all'isolamento sociale
- problemi comportamentali: protesta, aggressività, oppositività, iperattività, impulsività, bullismo, tendenza alla menzogna, messa in atto di fughe
- rallentamento e goffaggine
- difficoltà scolastiche: il rendimento scolastico può calare per instabilità attentiva, difficoltà di concentrazione e facile stancabilità, con conseguenti insuccessi scolastici che possono determinare un ulteriore abbassamento dell'autostima, aumentata autocritica, sensi di colpa e ritiro sociale
- lamentele somatiche (vomito, asma, dermatite, alopecia, dolori addominali, cefalea, dolori diffusi, etc)

- pensieri di morte, ma possono essere presenti, anche se raramente, ideazione suicidaria e tentativi di suicidio.

Quando affetti da **DD** questi bambini appaiono più spesso scontenti o insoddisfatti o apatici per periodi prolungati.

12-18 anni

In adolescenza, la sintomatologia del **DDM** è più simile a quella dell'adulto, pertanto, i sintomi di maggior rilievo sono costituiti da

- alterazioni del tono dell'umore; le fisiologiche fluttuazioni dell'umore tipiche di questa età possono rendere più difficile la diagnosi, tuttavia sono più intense; in questa fascia di età le maggiori capacità introspettive e la consapevolezza di sé permettono una maggiore espressione verbale dei propri stati d'animo
- anedonia.

Coesistono:

- passività sia motoria sia ideativa, sino all'apragmatismo: scarsa iniziativa, perdita degli interessi, calo del rendimento scolastico, disorganizzazione delle funzioni cognitive (ritardo o perdita delle capacità astrattive)
- sentimenti di inferiorità: bassa autostima, sensi di colpa, sentimenti di incomprendimento, di sfiducia e di perdita di speranza
- preoccupazioni per l'aspetto fisico
- isolamento sociale con cambi frequenti di amicizie
- disturbi somatici (cefalea, dolori diffusi, ritardo della pubertà, disturbi neurovegetativi, etc)
- perdita di energia, stanchezza
- sentimenti di onnipotenza che portano a reazioni aggressive e a passaggi all'atto: fughe da casa o da scuola, comportamenti antisociali
- abuso di alcool o droghe
- pensieri di morte, ideazione suicidaria, tentativi di suicidio
- sintomi psicotici: deliri ed allucinazioni, generalmente congrui con il disturbo dell'umore (udire voci di biasimo o voci che inducono al suicidio, deliri di colpa o indegnità). Le forme associate a sintomi psicotici sono particolarmente gravi, più frequentemente ricorrenti, più resistenti ai trattamenti, e più spesso associate a disturbo bipolare. Il rischio suicidario è, in queste forme, particolarmente elevato.

Nel **DD** i sintomi più evidenti sono un disturbo del comportamento o un fallimento scolastico. Questi ragazzi hanno un umore triste, che si associa a rabbia, irritabilità, bassa autostima, sintomi vegetativi e ritiro sociale.

Tab. 2 Espressività clinica del DDM e del DD in relazione all'età'

< 3 ANNI
pianto eccessivo, irritabilità
disturbi del sonno
alterazioni sulle abitudini alimentari
alterazioni della motricità (rallentamento o irrequietezza)
ritardo o regressione psicomotoria
disturbi psicosomatici (vomito, diarrea, asma, dermatite, alopecia)
difficoltà a raggiungere il peso per l'età
scarso contatto visivo
ridotta mimica facciale
assenza del sorriso sociale
scarsa curiosità, scarsa esplorazione
scarso interesse per il gioco
auto/eteroaggressività
3-5 ANNI
tristezza/irritabilità
apatia, riduzione di interesse per il gioco
lamentele somatiche (vomito, asma, dermatite, allergie, dolori addominali, cefalea, alopecia)
contenuti "depressivi" del gioco
comportamenti auto-eteroaggressivi
dipendenza e ansia
sentimenti di inadeguatezza e di inferiorità, insicurezza, bassa tolleranza alle frustrazioni
difficoltà di socializzazione
disturbi del sonno (incubi)
disturbi dell'alimentazione (coprofagia, pica)
variazioni del peso
perdita di funzioni acquisite (motricità, linguaggio, aspetti cognitivi, controllo sfinterico)

Tab. 2 Espressività clinica del DDM e del DD in relazione all'età

6-11 ANNI

maggior capacità di verbalizzare il proprio stato d'animo, che emerge in giochi, sogni, disegni (fantasie di morte, bassa autostima, sentimenti di perdita e di abbandono, sensi di colpa, sentimenti di non essere amato o di essere rifiutato dagli altri)

tendenza ad annoiarsi in attività piacevoli per l'età o precedentemente piacevoli per il soggetto

difficoltà relazionali con i coetanei

problemi comportamentali (aggressività, oppositività, impulsività, bullismo, menzogna, fughe)

rallentamento, goffaggine

difficoltà scolastiche

lamentele somatiche (vomito, asma, dermatite, alopecia, dolori addominali, cefalea, dolori diffusi, etc)

pensieri di morte, ideazione suicidaria, tentativi di suicidio

12-18 ANNI

tristezza/irritabilità

anedonia

passività sia motoria sia ideativa

sentimenti di inferiorità

preoccupazioni per l'aspetto fisico

isolamento sociale

disturbi somatici (cefalea, dolori diffusi, ritardo della pubertà, disturbi neurovegetativi, etc)

perdita di energia, stanchezza

reazioni aggressive e passaggi all'atto: fughe da casa o da scuola, comportamenti

antisociali

abuso di alcool o droghe

pensieri di morte, ideazione suicidaria, tentativi di suicidio

sintomi psicotici: deliri ed allucinazioni

6 FATTORI ASSOCIATI ALL'ESORDIO O ALL'EVOLUZIONE

6.1 NEUROBIOLOGIA

Negli ultimi anni sono stati fatti importanti progressi nello studio dei correlati biologici della depressione in età evolutiva.

La depressione è una malattia eterogenea derivante da una disfunzione di diversi sistemi neurotrasmettitoriali/metabolici/endocrini. La maggior parte delle teorie biologiche sulla depressione si focalizza su anomalie in uno o più sistemi neurochimici cerebrali, localizzati nelle aree cerebrali coinvolte nella regolazione affettiva.

6.1a Evidenze genetiche

Studi longitudinali hanno dimostrato, nei figli di soggetti affetti da depressione, un rischio 3 volte maggiore di contrarre il DDM e 7 volte maggiore per il DD, rispetto alla popolazione generale, oltre a un rischio maggiore di sviluppare altre patologie neuropsichiatriche (disturbi d'ansia, abuso di sostanze, disturbi del comportamento) (Kovacs, 1994-1996-1997a-1997b). Nei familiari di bambini affetti da disturbi dell'umore sono stati riscontrati sia un rischio di sviluppare disturbi depressivi 1.5-3 volte più alto rispetto alla popolazione generale (Weissman et al, 1992; Maier et al, 2000; Sullivan et al, 2000) sia un'augmentata prevalenza per altri disturbi neuropsichiatrici quali disturbi d'ansia, abuso di sostanze e disturbi di personalità (Harrington, 1990; Beardslee et al, 1996). Gli studi sui gemelli avvalorano l'ipotesi genetica nella eziopatogenesi della depressione. Studi su gemelli omozigoti hanno messo in evidenza valori di concordanza pari al 76% se cresciuti insieme e del 67% se cresciuti separatamente, mentre, nei gemelli dizigoti, tali valori si aggirano intorno al 19% (Lyon et al, 1998).

Ovviamente, da questi dati, è difficile discriminare quanto questa aggregazione familiare di disturbi affettivi sia di natura genetica e quanto di natura ambientale. Infatti, se il maggior rischio depressivo può essere attribuito ad una maggiore "incidenza depressiva" nell'albero genealogico familiare, è fuori dubbio che le modalità relazionali di un genitore malato, nonché le assenze prolungate per eventuali ricoveri e la riduzione dei contatti sociali dell'intero nucleo familiare aumentano tale rischio (Orvaschel et al, 1988; Lieb et al, 2002; Nomura et al, 2002). E', inoltre, da considerare, non solo la possibile diretta eziologia genetica del disturbo depressivo, ma anche un indiretto effetto genetico sullo sviluppo cognitivo-emotivo-relazionale del soggetto che condiziona le sue esperienze di vita (Scarr, 1992).

Gli studi di genetica molecolare hanno individuato diverse regioni cromosomiche di suscettibilità per i disturbi dell'umore e hanno evidenziato associazioni preferenziali tra depressione maggiore e alcuni polimorfismi genici (Holmans et al, 2004; Abkevich et al, 2003; Svenningsson et al, 2006). In particolare, sono più numerosi e interessanti gli studi effettuati sul gene del trasportatore della serotonina, poiché la maggior parte degli antidepressivi agisce su questa proteina (Smeraldi et al, 1998; Zanardi et al, 2000; Pollock et al, 2000; Caspi et al, 2003; Kalia, 2005). Questo gene è localizzato sul cromosoma 17. Sono stati studiati 2 polimorfismi del “promoter” di questo gene, caratterizzati da due varianti: la *long* e la *short*. Tali polimorfismi sono correlati a variabili biologiche anatomiche e funzionali, evidenziate con tecniche di neuroimaging funzionale. In particolare, la variante *long* sarebbe associata a riduzione del volume dell'ippocampo (Frodl et al, 2004). La variante *short* sarebbe associata a:

- variazioni nella risposta dell'amigdala a stimoli che determinano una risposta emozionale (Hariri et al, 2002-2005)
- riduzione dei circuiti che regolano l'umore, es. delle connessioni tra amigdala e cingolo anteriore (Pezawas et al, 2005)
- modificazione della risposta agli eventi, con maggiore probabilità di sviluppare un disturbo depressivo in risposta a stressors ambientali (Caspi et al, 03; Lesch et al, 2006)
- maggiore severità dei sintomi depressivi e aumentato rischio suicidario (Caspi et al, 2003)
- temperamento ansioso e maggiore gravità dell'ansia associata a depressione (Sen, 2004; Lesch et al, 2006).

6.1b Evidenze neurochimiche

L'ipotesi neurobiologica più studiata nell'eziopatogenesi della depressione è quella “aminergica”, secondo la quale il disturbo depressivo è riconducibile ad un deficit funzionale delle amine biogene (serotonina, noradrenalina, dopamina) (Bunney e Davis, 1965; D'Aquila, 2000; Wong e Licino, 2004; Kalia, 2005). Quest'ipotesi si basa sull'evidenza che farmaci con attività antidepressiva incrementano le concentrazioni extracellulari di noradrenalina e serotonina e potenziano, dopo trattamento cronico, anche la trasmissione dopaminergica. Peraltro, farmaci che agiscono sulla trasmissione monoaminergica sono in grado di incidere sul tono dell'umore. Le prime osservazioni si riferivano agli effetti della reserpina (farmaco antipertensivo) che, in circa il 15% dei

pazienti, determinava un quadro depressivo, in relazione al suo effetto di deplezione dei depositi di noradrenalina e serotonina; successivamente, si è notato che farmaci in grado di aumentare la disponibilità a livello sinaptico delle amine biogene mostravano un importante effetto antidepressivo.

In effetti, non è chiaro su cosa si basi questo deficit funzionale aminergico, in particolare se esso sia legato alla carenza di uno o più trasmettitori, ad un'alterazione strutturale del recettore su cui tali trasmettitori agiscono, ad un aumento del numero dei recettori (*up-regulation*) primitivo o indotto dalla carenza di trasmettitore o se siano implicati i processi di trasduzione postrecettoriale, attraverso i quali, con un meccanismo a cascata all'interno del neurone, l'interazione tra il trasmettitore ed il recettore si riflette sulla regolazione della espressività del materiale genetico. La teoria monoaminergica si è così evoluta verso l'ipotesi chimica o molecolare, che ha anche alcune evidenze genetiche, già descritte precedentemente. Secondo questa ipotesi i disturbi dell'umore deriverebbero da modificazioni a lungo termine nella produzione o attività di proteine strutturali o funzionali quali enzimi, recettori, trasmettitori, fattori di trascrizione (cAMP response element binding protein: CREB), fattori che regolano il trofismo di particolari aree del SNC (es: brain-derived-neurotrophic factor: BDNF; nerve-growth factor: NGF) (Duman et al., 1997; Dowlatshahi et al, 1998; Chen et al, 2001; Manji et al., 2001; Coyle e Duman, 2003; Dwivedi et al, 2003; Wong e Licinio, 2004; Castrén, 2005; Kalia, 2005). Sebbene i neurotrasmettitori siano indispensabili nel trasferimento dell'informazione tra i neuroni, la comunicazione a livello cerebrale non può essere interpretata esclusivamente in chiave chimica. I neuroni, infatti, ricevono, processano e rispondono alle informazioni all'interno di un complesso network (ipotesi del network) (Bourne e Nicoll, 1993; Bhalla e Iyengar, 1999). Tali reti di comunicazione sono coinvolte in fenomeni di neuroplasticità che regolano sia i processi psicologici e cognitivi che le funzioni vegetative, quali la veglia e l'appetito (Manji et al., 2001). In questo sistema giocherebbe un ruolo importante la glia, implicata nel regolare la concentrazione sinaptica del glutammato e l'omeostasi energetica del Sistema Nervoso Centrale, nel rilasciare fattori trofici che partecipano allo sviluppo e nel mantenimento di networks sinaptici tra processi neuronali e gliali (Coyle e Schwarcz, 2000; Ullian et al., 2001).

6.1c Asse ipotalamo- ipofisi-surrene (asse HPA)

Alcune evidenze scientifiche supportano il ruolo svolto dalla disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nella patogenesi dei disturbi depressivi. E' noto il ruolo dei

corticosteroidi nella modulazione della neurotrasmissione. D'altro canto, una percentuale significativa di soggetti depressi (sia adulti che in età evolutiva) mostra un'alterata attivazione dell'asse HPA, spesso correlata con ridotto volume dell'ippocampo (Brown, 1999) e soggetti affetti da Sindrome di Cushing mostrano sintomi depressivi e atrofia dell'ippocampo (Sonino, 1998; Starkman, 1999). E' possibile ipotizzare che la disfunzione emotiva e cognitiva associata alla ipercortisolemia sia mediata da una down regulation dell'espressione del BDNF (Murphy, 1991; Heuser, 1994; Mackin et al, 2006).

6.1d Evidenze neurofisiologiche

Anomalie EEG del sonno sono state rilevate nel 40-60% dei pazienti ambulatoriali e fino al 90% dei pazienti ricoverati per DDM (APA, 2000b). Le anomalie polisonnografiche registrate includono: disturbo della continuità del sonno (aumento della latenza e dei risvegli, risvegli precoci), riduzione delle fasi 3 e 4 del sonno non REM, ridotta durata del sonno non REM, aumento del sonno REM (soprattutto nella prima parte della notte). Tali anomalie possono persistere dopo la remissione o precedere l'esordio. Queste anomalie sono più frequenti nei pazienti con familiarità depressiva. I pazienti che presentano queste anomalie rispondono meglio alla farmacoterapia.

6.1e Evidenze di neuroimmagine

Studi controllati di neuroimmagine funzionale, in pazienti affetti da disturbi dell'umore, hanno evidenziato variazioni del volume, del flusso e del metabolismo a livello di diverse strutture cerebrali (Steingard, 2000; Zandio et al, 2002; Caetano et al, 2005; Kalia, 2005; Nemeroff e Vale, 2005). Sia negli adulti che nei bambini è stata evidenziata una riduzione volumetrica a carico della sostanza grigia della corteccia prefrontale (Steingard et al, 1996; Drevets, 1997; Caetano et al, 2005), con un aumento del flusso e del metabolismo a livello dell'area orbitale e una riduzione nell'area dorso-mediale, dorso-antero-laterale e nel cingolo anteriore (Drevets, 2000). Studi effettuati su bambini depressi hanno evidenziato una significativa riduzione del volume dell'amigdala. Tale alterazione non risulta correlata alla gravità dei sintomi depressivi, all'età d'esordio, alla durata della malattia (Thomas et al, 2001; Rosso et al., 2005). Il flusso e il metabolismo dell'amigdala nei bambini depressi appare consistentemente aumentato rispetto ai controlli sani (Drevets et al, 1999; Drevets, 2000). A differenza dell'adulto, sono stati effettuati pochi studi sulle alterazioni morfo-funzionali a livello dell'ippocampo nei bambini. Al momento attuale i dati sono

discordanti: alcuni autori evidenziano, infatti, una riduzione (MacMillan et al, 2003), altri nessuna variazione volumetrica significativa (Blumberg et al, 2003).

6.2 FATTORI DI RISCHIO

In assenza di fattori “determinanti” con definito significato causale, l’attenzione dei clinici e dei ricercatori è centrata sui possibili fattori “predisponenti” e/o “scatenanti” il disturbo, definibili come fattori di rischio.

Diversi studi di psicopatologia dell’età evolutiva hanno dimostrato che oltre il 50% dei disturbi depressivi in età evolutiva è preceduto da un evento negativo di forte impatto emotivo ovvero dalla combinazione di più eventi stressanti (Orvaschel et al, 1988; Stein et al, 1991; Goodyer et al, 1993; Kovacs et al, 1994-1996-1997a-1997b; Lewinsohn et al, 1996; Goodyer et al, 1997b; Dunn et al, 1999; Fonagy, 2001; Lieb et al, 2002; Nomura et al, 2002; Purper-Ouakil et al, 2002; Plioplys, 2003; Irons e Gilbert, 2005; Peisah et al, 2005). Uno studio di Beardslee et al (1996) su 139 adolescenti ha mostrato che un singolo fattore di rischio (depressione materna, patologie psichiatriche non affettive dei genitori o dello stesso bambino) aumentava il rischio di sviluppare un disturbo affettivo dal 7% al 18%, la presenza di tre fattori di rischio la aumentava sino al 50%.

I fattori di rischio possono essere fatti rientrare schematicamente in due grandi categorie: fattori ambientali (fattori esterni al soggetto) e fattori individuali (fattori interni al soggetto).

6.2a FATTORI AMBIENTALI

I fattori esterni al soggetto sono quelli che vengono a collocarsi negli spazi maggiormente significativi per un soggetto in età evolutiva: la famiglia e la scuola.

La *famiglia* rappresenta un’area che normalmente provvede a garantire una serie di esperienze relazionali ed emozionali indispensabili per un’armonica strutturazione della personalità del soggetto. La valenza educativa, formativa e strutturante di un “ambiente” così definito è tale che, inevitabilmente, situazioni disfunzionali possono porsi come seri fattori di rischio per l’attivazione di dinamiche patologiche in grado di favorire l’insorgenza di un quadro depressivo.

Dalla letteratura emerge che, spesso, le famiglie di bambini e adolescenti depressi sono caratterizzate da carenza di coesione, da alti livelli di disinvestimento e svalutazione reciproca, con scarso sostegno all’autostima e con modalità di interazione caratterizzate da ipercontrollo e ambivalenza rispetto al gruppo di controllo (Stein et al, 2000).

Alcuni studi hanno in particolare evidenziato l'importanza dei seguenti fattori (Orvaschel et al, 1988; Stein et al, 1991; Goodyer et al, 1993; Kovacs et al, 1994-1996-1997a-1997b; Lewinsohn et al, 1996; Goodyer et al, 1997b; Dunn et al, 1999; Fonagy, 2001; Lieb et al, 2002; Nomura et al, 2002; Purper-Ouakil et al, 2002; Plioplys, 2003; Irons e Gilbert, 2005; Peisah et al, 2005):

- disordini psichiatrici cronici in uno dei due genitori (indipendentemente dal rischio genetico)
- depressione post-partum materna
- divorzi “difficili”
- separazione improvvise
- morti improvvise o serie malattie in familiari stretti
- dinamiche cronicamente tese e conflittuali all'interno della coppia genitoriale
- maltrattamento fisico e qualsiasi altra forma di abuso

La *scuola* assume una particolare valenza per il soggetto in età evolutiva. Essa, infatti, comporta il confronto del soggetto con una serie di situazioni molto impegnative sia sul piano prestazionale che su quello relazionale, nella duplice prospettiva di gestione dei rapporti con gli insegnanti e con i pari. Si tratta di situazioni che, adeguatamente “pilotate”, all'interno di una dimensione emozionale stabile e rassicurante, favoriscono abitualmente l'emergere e il consolidarsi di adeguate strategie di fronteggiamento e, quindi, della strutturazione della personalità. Ancora una volta, pertanto, si ripone la considerazione relativa al fatto che quanto maggiore è la valenza di una situazione tanto maggiori sono i rischi che eventi “stressanti” all'interno di tale situazione possano assumere un effetto fortemente destabilizzante i normali processi di crescita psicologica. Al di là delle molteplici evenienze che possono capitare, vengono in genere sottolineati tre fattori di rischio (Stein et al, 1991; Goodyer et al, 1993; Lewinsohn et al, 1996; Goodyer et al, 1997b; Dunn et al, 1999; Fonagy, 2001; Nomura et al, 2002; Purper-Ouakil et al, 2002; Plioplys, 2003; Irons e Gilbert, 2005; Peisah et al, 2005):

- insuccesso scolastico (comunque determinato)
- forti delusioni nei rapporti con i pari
- bullismo

Quest'ultimo aspetto necessita di un accenno particolare per la sua frequenza, per l'elevato impatto emotivo sulla “vittima” e per le possibilità di programmi preventivi. Il bullismo viene definito come un'oppressione, psicologica o fisica, ripetuta e continuata nel tempo, perpetuata da una persona o da un gruppo di persone più “potenti” nei confronti di un'altra

persona, percepita come più “debole”. Il bullismo può assumere diverse forme. In forma diretta, il bullismo può esprimersi sul piano fisico (picchiare, prendere a calci e a pugni, spingere, dare pizzicotti, graffiare, mordere, tirare i capelli, appropriarsi degli oggetti degli altri o rovinarli) o su quello verbale (minacciare, insultare, offendere, prendere in giro, esprimere pensieri razzisti). In forma indiretta, invece, il bullismo si gioca più sul piano psicologico, è meno evidente e più difficile da individuare, ma non per questo meno dannoso per la vittima. Esempi di bullismo indiretto sono l’esclusione dal gruppo dei coetanei, l’isolamento, l’uso ripetuto di smorfie e gesti volgari, la diffusione di pettegolezzi e calunnie sul conto della vittima, il danneggiamento dei rapporti di amicizia. Abitualmente, la “vittima” finisce per assumere un profilo che già di per sé è connotato da elementi di qualità depressiva, quali ansia, insicurezza, scarsa assertività, bassi livelli di autostima, vissuti di inadeguatezza e colpa. Tali dinamiche si pongono come elementi di forte predisposizione all’insorgenza di un franco quadro depressivo.

Per cercare di definire la responsabilità eziopatogenetica dei fattori di rischio appena esposti è necessario tener conto del tempo che intercorre fra l’esposizione al fattore e l’insorgenza del quadro. Con riferimento a tale aspetto, infatti, mentre alcuni fattori emergono dalla ricostruzione anamnestica e precedono di mesi o anni l’esordio della sintomatologia, altri assumono le caratteristiche di un evento acuto che precede di poco l’insorgenza del quadro depressivo. Per quanto riguarda i primi, una serie di ricerche ha ormai ampiamente dimostrato l’importanza di situazioni “croniche”, prolungate e, soprattutto, associate in relazioni complesse, nel favorire la futura insorgenza di un quadro depressivo. In merito ai secondi, l’insorgenza di un quadro depressivo in una relazione di continuità temporale con un evento acuto stressante pone sempre dei problemi di diagnosi differenziale con un Disturbo dell’Adattamento nelle situazioni in cui tale disturbo si associ ad ansia e/o umore depresso.

6.2b FATTORI INDIVIDUALI

In tale classe di fattori sono inclusi quegli elementi che possono agire “dall’interno” del soggetto nel condizionare la comparsa di un disturbo depressivo.

Profilo temperamentale. Con il termine “temperamento” viene comunemente inteso un particolare aspetto della personalità ovvero “la reattività emotiva o lo stile di comportamento che un individuo mette in evidenza quando interagisce con l’ambiente” (Carey, 1981). In questa prospettiva, le differenze nel modo di essere e di relazionarsi che si riscontrano fra individuo e individuo configurano specifici “tratti temperamentali” che,

essendo presenti fin dalle primissime fasi dello sviluppo, risentono in maniera massiva di influenze genetiche (Fonagy, 2001; Puerper-Ouakil et al, 2002; Eley et al, 2003; Sen et al, 2004). Rientrano nei “tratti temperamentali” i seguenti aspetti: livelli di attività, approccio/ritiro, adattabilità, orientamento sociale, inibizione alle novità. Tali “tratti temperamentali” tendono ad associarsi configurando dei “profili temperamentali” che rientrano nelle categorie dei bambini “facili” e dei bambini “difficili”. I teorici di questo tipo di approccio, pur riconoscendo il ruolo critico della componente genetica nel condizionare la qualità delle risposte comportamentali, enfatizzano il ruolo determinante dell'ambiente e delle dinamiche interattive nella strutturazione della personalità. In questa prospettiva, bambini temperamentalmente “difficili”, in cui prevalga un'emozionalità negativa associata ad uno scarso controllo degli affetti, sono particolarmente predisposti a vicissitudini relazionali in grado di condizionare negativamente l'adattamento emozionale. *Stile cognitivo.* Così come per il temperamento, viene ipotizzata l'esistenza, geneticamente condizionata, di particolari e specifici stili cognitivi. Nell'ambito di tali stili cognitivi, viene individuato un assetto psichico favorente una rielaborazione atipica (in senso depressivo) delle esperienze di vita (Scarr, 1992).

6.3 CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Le cause della depressione risultano a tutt'oggi sconosciute. L'impossibilità di individuare il fattore “determinante”, quale elemento capace di porsi a monte di una catena di eventi in grado di portare alla comparsa del disturbo depressivo, è anche legata all'ancora incerta definizione delle basi neurobiologiche che verosimilmente sottendono il quadro clinico.

Le numerose ricerche finalizzate a definire gli aspetti neurochimici, neurofisiologici e morfo-strutturali connessi al disturbo depressivo, infatti, hanno purtroppo fornito contributi non sempre univoci e, come tali, scarsamente decisivi in termini eziopatogenetici. Va, peraltro, rilevato che tali ricerche sono state per lo più condotte su soggetti adulti. Considerando l'eterogeneità dei quadri depressivi in età evolutiva e la discussa continuità fra depressione del bambino e quella dell'adulto, è praticamente impossibile il trasferimento acritico di evidenze fra le due fasce di età.

I fattori predisponenti e/o scatenanti vengono generalmente inclusi sotto l'etichetta di fattori di rischio, un termine con il quale si vuole indicare che, nonostante la frequente associazione di tali fattori con il disturbo depressivo, esistono comunque soggetti depressi che non risultano essere stati esposti a questo genere di fattori, così come esistono

situazioni in cui la presenza di uno o più di questi fattori non è necessariamente seguita dall'insorgenza di un quadro depressivo.

Anche il ruolo della familiarità non risulta ancora sufficientemente definito. Peraltro, dai dati attualmente disponibili risulta difficile discriminare quanto questa aggregazione familiare di disturbi affettivi sia di natura genetica e quanto di natura ambientale. Infatti, se il maggior rischio depressivo può essere attribuito ad una maggiore "incidenza depressiva" nell'albero genealogico familiare, è fuori dubbio che le dinamiche emozionali e relazionali che connotano l'ambiente condiviso di tali aggregati familiari possano svolgere un ruolo determinante nella realizzazione di quadri depressivi.

E' possibile che eventi di vita stressanti possano determinare un livello alto di arousal o interferire con lo sviluppo di strategie di regolazione dell'arousal in relazione allo stress, in grado di determinare, in ultima analisi, alterazioni del tono dell'umore, del ritmo sonno-veglia, dell'appetito e del comportamento in genere. Quello che oggi è noto sulle relazioni tra geni ed ambiente consente di comprendere che eventi relazionali avversi, in particolare se si verificano in fasi cruciali dello sviluppo, possono modulare la espressività dei geni e determinare quindi effetti biologici che possono successivamente automantenersi. In alcuni modelli, i fattori di rischio si aggiungono uno all'altro, ma più spesso un fattore di rischio modula la pervasività di un altro fattore: tratti temperamentali ("genetici") possono generare stress cronico nei rapporti interpersonali che a loro volta aumentano la vulnerabilità alla depressione, ovvero un grave evento di vita può indurre depressione (non semplice "demoralizzazione") solo in bambini ed adolescenti resi vulnerabili da pre-esistenti problemi di relazione.

Pertanto, l'ipotesi fisiopatogenetica più plausibile nella depressione è la seguente.

La depressione può essere considerata un disturbo psicopatologico a patogenesi multifattoriale. Si suppone che il disturbo depressivo si sviluppi nell'ambito di una vulnerabilità genetica in condizioni ambientali sfavorevoli: depressi un po' si nasce e un po' si diventa. La vulnerabilità genetica ed ambientale influenzerebbero l'espressività genica con alterazioni strutturali e funzionali dei sistemi coinvolti nella regolazione affettiva, che possono successivamente automantenersi, manifestandosi in sentimenti e sintomi depressivi (Tab. 3).

Tab. 3 Fattori associati all'esordio o all'evoluzione



7 COMORBIDITÀ

Numerose ricerche hanno dimostrato che, in età evolutiva, la sintomatologia depressiva si presenta molto frequentemente associata ad altre patologie psichiatriche: per circa due casi su tre (in alcune ricerche viene riportato persino per quattro casi su cinque) i bambini e gli adolescenti depressi presentano un altro problema psicopatologico associato.

Le comorbidity più frequenti sono: disturbi d'ansia, disturbi del comportamento, abuso di sostanze, disturbi di personalità, disturbo da tic, psicosi miste; esiste, inoltre, un'elevata incidenza di patologia depressiva associata ai disturbi di sviluppo, quali disturbi di linguaggio, disturbi di apprendimento verbali e non verbali, ritardo mentale (Puig-Antich e Rabinovich, 1986; Klein et al, 1988; Angold e Costello, 1993; Ferro et al, 1994; Kovacs et al, 1994-1996-1997a-1997b; Biederman et al, 1996; Birmaher et al, 1996a-1996b-1998-2000-2002; AACAP, 1997-1998; Goodyer et al, 1997a-1997b; Levi et al, 1997; Lewinsohn et al, 1997; Alpert et al, 1999; DSM-IV-TR, 2000; Masi et al, 2001).

Un'altra associazione frequente è quella tra disturbo depressivo e disturbo dell'alimentazione. Gli studi non sono concordi sulla frequenza di tale associazione, né sul significato patogenetico della stessa (Graber e Brooks-Gunn, 2001; Godart et al, 2005-2006). Alcuni autori suggeriscono un link specifico tra queste patologie, che include sintomi e comorbidity personale e familiare (Toner et al, 1988; Halmi et al, 1991; Hsu et al, 1992; Rastam et al 1995; Cantwell et al, 1997; Troop et al, 2001; Mangweth et al, 2003).

Le complesse interazioni che si vengono a creare fra i vari sintomi e fra tali sintomi e le variabili legate allo sviluppo e alla peculiarità delle risposte ambientali, esercitano un effetto di mascheramento o di distorsione su ciascun sintomo considerato, riducendo fortemente la sua significatività specifica nell'ambito di singoli quadri psicopatologici. Ciò rende sempre molto difficile il riconoscimento di vere comorbidity e/o la diagnosi differenziale. Quasi sempre, quando questo primo interrogativo viene risolto, rimane il problema di soppesare il rapporto patogenetico e terapeutico fra i diversi nuclei psicopatologici individuati. Peraltro, un disturbo associato alla patologia depressiva influisce sul funzionamento del soggetto depresso e conseguentemente sui tempi di riconoscimento del disturbo, sulla scelta ed i tempi dell'intervento.

Si impone, pertanto, una corretta analisi del profilo di sviluppo del singolo bambino per una appropriata comprensione del quadro clinico e per valutare le priorità degli interventi nei diversi momenti del percorso evolutivo.

8 STORIA NATURALE

8.1 DECORSO CLINICO (Tab. 4)

I termini usati per descrivere il decorso clinico sono i seguenti:

- **RISPOSTA:** significativo miglioramento durante la fase iniziale o acuta del trattamento.
- **REMISSIONE:** periodo di almeno 2 settimane e meno di 2 mesi con non più di un sintomo clinicamente significativo.
- **REMISSIONE PARZIALE:** periodo di almeno 2 settimane e meno di 2 mesi con pochi sintomi, più di uno, ma pochi clinicamente significativi.
- **GUARIGIONE:** periodo asintomatico di almeno 2 mesi.
- **RIACUTIZZAZIONE:** episodio di disturbo depressivo durante il periodo di remissione.
- **RECIDIVA:** nuovo episodio di disturbo depressivo.
- **CRONICIZZAZIONE:** durata del disturbo superiore ai 6 mesi.

La durata media di un episodio depressivo maggiore in popolazioni cliniche di bambini ed adolescenti è di 7-9 mesi. Circa il 90% degli episodi presentano una *remissione* 1-2 anni dopo l'esordio; il 6-10% si protraggono (Kovacs et al, 1994-1996-1997a-1997b; Emslie et al, 1997a). Le percentuali di *guarigione* da un episodio depressivo, dopo un anno dall'esordio, sono di circa il 75% e, dopo due anni, di circa il 90%.

Il 40-60% presenta una *riacutizzazione*, che può dipendere da diversi fattori: decorso naturale del DDM, bassa compliance, presenza di eventi vitali avversi, rapida diminuzione o sospensione del trattamento psicoterapeutico e farmacologico (Kovacs et al, 1994-1996-1997a-1997b; Emslie et al, 1997a).

La depressione dei bambini e degli adolescenti spesso *recidiva*. Studi longitudinali su campioni di soggetti ospedalizzati (che però potrebbero aver selezionato le forme più gravi del disturbo) riportano una recidiva del disturbo nel 20-60% entro uno-due anni, del 70% entro cinque anni e del 50% in età adulta (Kovacs et al, 1994-1996-1997a-1997b; Birmaher et al, 1996a-1996b-1998-2000-2002; Emslie et al, 1997a). Fattori considerati in grado di aumentare il rischio di recidive sono: forme gravi, depressione psicotica, condizioni socio-ambientali disagiate, esordio precoce, numero e gravità dei precedenti episodi, comorbidità, scarsa compliance al trattamento, persistenza di sintomi subclinici dopo la remissione, life events stressanti, familiarità (Kovacs et al, 1994-1996-1997a-1997b; Birmaher et al, 1996a-1996b-1998-2000-2002; Emslie et al, 1997a).

Elementi prognostici negativi per una *cronicizzazione* sono legati in particolare ai tempi di diagnosi e trattamento, ma sono anche correlati ad altri fattori, quali: gravità della malattia, presenza di sintomi psicotici, comorbidità, presenza di disturbi psichiatrici nei genitori, condizioni socio-ambientali sfavorevoli, basso grado di adattamento premorbo, basso quoziente intellettivo (Clarke et al, 1992; Goodyer et al, 1997a-1997b; Lewinsohn et al, 1997; Reinecke et al, 1998).

Per il DD il decorso varia in rapporto all'età di esordio. Il DD è generalmente meno intenso del DDM, ma persistente e pervasivo. L'esordio è generalmente insidioso, il decorso è cronico, con una durata media di circa quattro anni. In una minoranza di casi si riscontra la guarigione entro due anni (Kovacs et al, 1994-1996-1997a-1997b; Kashani et al, 1997; AACAP, 1998; Aschauer, 1999; Goodman et al, 2000; Klein et al, 2000; Flament et al, 2001; Masi et al, 2001; Nobile et al, 2003).

8.2 EVOLUZIONE A LUNGO TERMINE (Tab. 4)

Studi longitudinali hanno messo in evidenza, in una elevata percentuale di casi, una evoluzione verso altri quadri psicopatologici, quali disturbo da abuso di sostanze, disturbo bipolare, disturbi di personalità (Ryan, 1992-2003a; Kovacs, 1994-1996-1997a-1997b; Roberts et al, 1995; Birmaher et al, 1996a-1996b-1998-2002-2004; AACAP, 1997-1998; Carlson, 2000; Goodman et al, 2000; NIMH, 2000; Park et Goodyer, 2000; Thorpe et al, 2001; Purper-Ouakil et al, 2002; Allen-Meares et al, 2003; Brennan, 2003; Elliot and Smiga, 2003; Goodyer et al, 1997a-1997b; Hazell, 2003; Lagges et Dunn, 2003; Luby et al, 2003; Poli et al, 2003).

Per molti pazienti il DDM è associato ad una considerevole morbilità (malattie fisiche) e mortalità (rischio suicidario), evolvendo in una malattia debilitante con significativa e pervasiva limitazione nel funzionamento psicosociale (Hirschfeld et al, 2000; Judd et al, 2000). Studi sulla qualità della vita dimostrano una riduzione di essa che è eguale o eccede quella di pazienti con patologie organiche croniche (es. diabete mellito, malattia ischemica cardiaca) (AHCPR, 1999).

La prognosi è influenzata da diversi fattori: età di esordio, gravità clinica, comorbidità, contesto familiare e socio-ambientale, familiarità per disturbi depressivi o altre psicopatologie, eventi vitali, depressione psicotica.

L'associazione tra DDM e DD ("Depressione Doppia") ha una implicazione prognostica negativa (AACAP, 1997-1998; Klein et al, 1988; Ferro et al, 1994; APA, 2000).

Dai dati attualmente disponibili, è possibile affermare che la depressione che insorge in adolescenza presenta un quadro sovrapponibile a quello dell'adulto ed una prognosi più sfavorevole per il cronicizzarsi del disturbo depressivo. La depressione ad insorgenza più precoce, viceversa, interferisce maggiormente sull'equilibrio emotivo-cognitivo e sembra predisporre in età adulta a quadri psicopatologici diversificati, anche in rapporto agli altri quadri psichiatrici in comorbidità. Inoltre, quello che sicuramente emerge è che una depressione precoce configura una vulnerabilità affettiva e cognitiva che, in assenza di supporti terapeutici adeguati o fattori protettivi psicosociali, mette a grave rischio per la strutturazione di un ampio spettro di disturbi psichiatrici in età adulta (Birmaher, 1996; Kovacs, 1996; Carlson, 1988; Harrington, 1990; Hofstra et al, 2000).

La possibilità di individuare in fase precoce nuclei affettivi prevalenti nell'organizzazione del disturbo depressivo potrebbe permettere di formulare e verificare ipotesi prognostiche differenziate, fondate non solo sui sintomi della depressione, ma piuttosto sulla storia del disturbo e sulle costellazioni prevalenti. E' plausibile infatti ipotizzare evoluzioni significativamente diversificate sulla base delle costellazioni affettive e sintomatologiche prevalenti nei diversi bambini. L'impressione clinica, che necessita di ulteriori conferme attraverso studi longitudinali, è che i quadri a più alto rischio evolutivo siano quelli in cui prevalgono i nuclei di chiusura e ritiro. Tali affetti, quando dominanti, sembrano poter influenzare e distorcere precocemente il processo di formazione della personalità. Quando altri nuclei affettivi risultano prevalenti (per es. rabbia e aggressività, solitudine) sembra possibile ipotizzare che le capacità di adattamento e le risorse di base del bambino siano meno compromesse e pertanto si potrebbe ragionevolmente ipotizzare un miglior percorso evolutivo. Da un'altra prospettiva, si può ipotizzare che modalità espressive del disturbo e la conseguente risonanza nell'ambiente circostante possano influenzare l'evoluzione del disturbo. Infatti, un'espressività del disagio attraverso modalità più silenti, rispetto a quelle più evidenti e "disturbanti" sembra riuscire ad attivare meno risorse nell'ambiente familiare e sociale e presenta solitamente tempi più lunghi di riconoscimento.

Tab. 4 Storia naturale

DECORSO CLINICO
DDM <ul style="list-style-type: none">- Durata media di un episodio depressivo: 7-9 mesi- Remissione: 90% entro 1-2 anni- Guarigione: 75% entro 1 anno, 90% entro due anni- Riacutizzazione: 40-60%- Recidive: 20-60% entro 1-2 anni, 70% entro 5 anni, 50% in età adulta
DD <p>Durata media: 4 anni</p>
EVOLUZIONE A LUNGO TERMINE
Aumentato rischio di: <ul style="list-style-type: none">▪ Abuso di sostanze▪ Disturbo bipolare▪ Disturbi di personalità▪ Malattie fisiche▪ Rischio suicidario▪ Rischio dissociale
PROGNOSI
La prognosi è influenzata da: <ul style="list-style-type: none">▪ Età di esordio▪ Gravità clinica▪ Comorbidità▪ Contesto familiare e socio-ambientale▪ Familiarità per disturbi depressivi o altre psicopatologie▪ Eventi vitali▪ Depressione psicotica

8.3 PROBLEMI APERTI: DEPRESSIONE INFANTILE/DEPRESSIONE DELL'ADULTO-CONTINUITÀ/DISCONTINUITÀ.

Una considerazione di natura nosografica riguarda le analogie e le differenze tra la depressione ad esordio precoce e la depressione ad esordio in età adulta. Anche se i principali sistemi classificativi diagnostici, definendo criteri diagnostici unitari, hanno implicitamente sancito l'unitarietà del disturbo depressivo, quanto meno sul versante clinico-descrittivo, resta in realtà ancora incerto se la depressione infantile e quella dell'adulto rappresentino entità cliniche distinte oppure se esista una continuità del disturbo depressivo tra infanzia, adolescenza e età adulta (Carlson 1988; Harrington et al, 1990; Rao et al, 1995-1999; Kaufman et al, 2001; Costello et al, 2002, Birmaher, 2004).

- Le differenze tra la depressione dell'adulto e, soprattutto, quella del bambino, sembrano avvalorare l'ipotesi che si tratti di entità distinte e che le depressioni ad esordio precoce possano essere considerate un sottotipo di depressione (Tab. 5). Infatti, non è presente nel bambino, la prevalenza netta per il sesso femminile, così come si verifica nella depressione adulta; al contrario, si osserva più spesso una prevalenza nel sesso maschile o nessuna prevalenza. L'esordio è più spesso insidioso e l'andamento cronico, rispetto all'esordio acuto e all'andamento episodico dell'adulto. Sul piano clinico, prevalgono la disforia e l'irritabilità rispetto alla tristezza ed alla melanconia dell'adulto. Inoltre, il soggetto in età prepubere ha maggiore difficoltà a identificare e a descrivere stati soggettivi tipici della depressione e, in molti casi, la depressione è riconoscibile dagli altri (familiari, amici, insegnanti), soprattutto in manifestazioni oggettive (riduzione dell'attività, dell'iniziativa, della varietà degli interessi). Nella depressione infantile appare particolarmente elevata la comorbidità e prevale la reattività a fattori esterni che, nell'adulto, è presente nella depressione atipica. Infine, nella depressione infantile, sono evidenziate una maggiore bipolarità nel gentilizio ed è maggiore il rischio di evoluzione verso il disturbo bipolare (spontaneo o iatrogeno).
- A favore dell'ipotesi che si tratti di un continuum tra le due forme sono i dati rilevati dalla psichiatria dell'adulto. Il 50% degli adulti depressi riferisce l'esordio della sintomatologia depressiva prima dei 18 anni. Si tratta, tuttavia, di dati raccolti in modo retrospettivo che, come tali, non sono in grado di stabilire una precisa sequenza disturbo-specifica nello sviluppo del quadro clinico. Certamente più significative sono le segnalazioni che si riferiscono ad indagini

longitudinali, secondo le quali le recidive di episodi depressivi persistono in età adulta in oltre il 50% dei soggetti. Tale rischio sarebbe piuttosto specifico, poiché gli studi effettuati, pur mettendo in evidenza un elevato rischio di situazioni psicopatologiche in generale, non sembrano individuare per i bambini ed adolescenti depressi un aumento del rischio di altre forme di psicopatologia. Va, tuttavia, sottolineato che, al di là di risultati spesso contrastanti, tale dato è stato comunque sottoposto a critica. Viene, infatti, considerata la possibilità che un primo episodio depressivo potrebbe produrre nei soggetti affetti un cambiamento, sul piano psicologico e/o biologico, tale da aumentare la loro vulnerabilità ad altri disturbi.

Tali caratteristiche fanno sì che, al di là delle analogie tra la depressione infantile e dell'adulto, la depressione ad esordio precoce possa essere considerata un sottotipo specifico, che non è sempre in una relazione di continuità con la depressione dell'adulto. In realtà il problema della continuità/discontinuità resta ancora aperto. Pur essendo state descritte manifestazioni depressive specifiche per ciascuna fascia di età, non esistono studi longitudinali che documentino le modificazioni cliniche che si verificano nel tempo. Attualmente, infatti, si dispone di una serie di "istantanee" del disturbo depressivo nelle diverse età. Ne deriva una scarsa conoscenza dei complessi intrecci esistenti tra sentimenti, sintomi, dinamiche evolutive ed eventi di vita. Altro nodo interessante nell'affrontare e nel comprendere le modificazioni del disturbo nel corso dello sviluppo è rappresentato dall'intreccio esistente tra l'aspetto affettivo più profondo e l'aspetto comportamentale più manifesto, che appare particolarmente suggestivo nel passaggio dall'età prescolare alle età successive.

Tab.5 La depressione infantile come specifico sottotipo.

DEPRESSIONE NEL BAMBINO E NELL'ADULTO: DUE QUADRI DISTINTI?

PREVALENZA: nel sesso maschile o nessuna prevalenza

STORIA NATURALE: esordio insidioso ed andamento cronico, rari esordio acuto ed andamento episodico

ESPRESSIVITÀ CLINICA: disforia e irritabilità più che tristezza o melanconia, sintomi maggiormente "oggettivi" riconosciuti dagli altri

REATTIVITÀ DELL'UMORE A FATTORI ESTERNI tipo depressione atipica adulta

COMORBIDITÀ: molto elevata, varia in funzione dell'età, in particolare con disturbi d'ansia, disordini da comportamento dirompente, abuso di sostanze

GENETICA: più elevata bipolarità nel gentilizio

ELEVATA IPOMANIACALITÀ spontanea o iatrogena

9 FATTORI PREDITTIVI DI RISCHIO BIPOLARE IN PAZIENTI DEPRESSI

La frequenza del DB in bambini ed adolescenti, inizialmente diagnosticati come depressi, è ancora molto dibattuta, essendo riportate, in letteratura, stime oscillanti tra il 6% e il 35% (triplo rispetto agli adulti) (Geller et al, 1994; Biederman et al, 1996; Lewinshon et al, 1995-2000; Birmaher et al, 1996a-1996b-2002; Calabrese et al, 2001; Bhangoo et al, 2003; Carlson e Youngstrom, 2003; Craney e Geller, 2003; Geller e Tillman, 2005; Masi, 2006) (Tab. 6).

Circa il 20-40% dei bambini ed adolescenti depressi sviluppa entro 5 anni dall'episodio un disturbo bipolare (Geller et al, 1994; Birmaher et al, 2002). Una depressione ad insorgenza precoce sembra essere un possibile precursore del DB, essendo il rischio di sviluppare un DB tre volte più alto nelle forme ad insorgenza precoce rispetto alle forme ad insorgenza adulta. Comunque, è importante sottolineare che tutti questi studi sono stati condotti su bambini e adolescenti ricoverati in centri universitari o in ospedali di terzo livello, dove affluiscono più frequentemente le depressioni più gravi o più refrattarie ai trattamenti ed a maggiore rischio bipolare.

Nell'infanzia e nella prima adolescenza, contrariamente a quanto si riscontra nelle età successive, uno o più episodi di depressione maggiore possono precedere di mesi o di anni l'episodio maniacale. Quest'ultimo si manifesta in modo più tipico con l'elevazione del tono dell'umore e la grandiosità; meno specifici risultano l'irritabilità, l'iperattività, la distraibilità, l'eloquio accelerato, la distruttività, l'imprevedibilità delle emozioni. Da ciò si evidenzia che il disturbo bipolare puro è una sindrome relativamente poco comune nei bambini molto piccoli a causa della rarità con cui si manifesta con la tipica alternanza di fasi maniacali e depressive. Più spesso, in particolare in età prepuberale, esso si caratterizza per un decorso cronico, non episodico, con cicli misti di durata molto variabile in cui sono prevalenti l'irritabilità affettiva, l'agitazione, l'iperattività e il comportamento distruttivo, che sfociano in cicli rapidi alternanti di subeccitamento-eccitamento maniacale e depressione endogena al verificarsi della pubertà, spesso resistenti al trattamento farmacologico.

Il primo episodio depressivo precede più frequentemente un disturbo bipolare, quanto più precocemente si presenta; la più elevata associazione con il disturbo bipolare, spontaneo o farmacologicamente indotto, può essere interpretata in termini di elevata potenzialità

bipolare della depressione infantile (Geller et al, 1994-2005; Akiskal, 1995; Kovacs et al, 1994-1996-1997a-1997b).

Predittori di viraggio bipolare sono l'esordio acuto e precoce, la familiarità positiva per disturbi affettivi, la presenza di comorbidità con disturbi d'ansia multipli e di sintomi ipomaniacali durante trattamento con antidepressivi, la prevalenza di un rallentamento psicomotorio, la comparsa di sintomi psicotici (Masi et al, 2004) (Tab. 6).

Uno stato maniacale indotto dalla terapia farmacologica dovrebbe essere considerato indicativo di una vulnerabilità bipolare smascherata dal trattamento e non una manifestazione di una aspecifica disinibizione comportamentale. Particolare importanza predittiva ha il riscontro, in associazione alla sintomatologia depressiva classica, di sintomi psicotici (deliri e/o allucinazioni), che possono essere congrui con l'umore del soggetto (depressivo o maniacale). Tali quadri di depressione psicotica sono particolarmente gravi, pongono delicati problemi di scelta terapeutica e spesso rappresentano l'esordio di un grave disturbo bipolare (Strober et al, 1993; Akistal, 1995).

Tab.6 Predittori di un viraggio bipolare della depressione infantile

RISCHIO (IPO)MANIACALE IN BAMBINI DEPRESSI O DISTIMICI

Rischio: dal 6% al 35% (triplo rispetto agli adulti)

Fattori predittivi:

- . Esordio precoce
- . Familiarità per DB e altri D. dell'Umore
- . Disturbi d'ansia multipli (Disturbo ossessivo compulsivo, Fobia Sociale, Disturbo da Attacchi di Panico)
- . Sintomi (ipo)maniacali da antidepressivi (disinibizione comportamentale)
- . Rallentamento psicomotorio
- . Sintomi psicotici

10 RISCHIO SUICIDARIO

La conseguenza più devastante di un disturbo depressivo, soprattutto in adolescenza, è rappresentata dai suicidi tentati o completati (Lewinsohn et al, 1993b; Rao et al, 1993; Brent et al, 1995b; Mancinelli et al, 2001; Birmaher et al, 2002; Pelkonen e Marttunen, 2003). Secondo dati epidemiologici USA la frequenza di tentativi di suicidio è quadruplicata negli ultimi 50 anni e, attualmente, rappresenta il 12% delle cause di morte in questa fascia di età (Lewinsohn et al, 1993b; Birmaher et al, 2002) (Tab. 7). Per quanto riguarda l'Italia, i dati ISTAT indicano che nei maschi di età compresa tra 15 e 19 anni il tasso suicidario è passato dal 27.30 per milione del 1969 al 48.30 per milione del 1994. Tale tasso si è invece ridotto nel sesso femminile, passando nello stesso periodo dal 23.20 per milione al 10.80 per milione. In età evolutiva i pensieri suicidari sono sperimentati nel 40-80% dei soggetti depressi, i tentativi di suicidio nel 35%, mentre i suicidi completati sono rari (Ohberg et al, 1998; Carlsten et al, 2001; Fombonne et al, 2001b; Gray et al, 2003; Olfson et al, 2003; FDA, 2004a; Grunbaum et al, 2004; Hallfors et al, 2004). I fattori che maggiormente contribuiscono ad aumentare il rischio suicidario di adolescenti depressi sono la presenza di: disturbo bipolare, depressione psicotica, disturbo di personalità (vuoto, impulsività), precedente tentativo, dipendenza da sostanze, comorbidità con disturbo della condotta, calo scolastico, familiarità (depressione, suicidio), famiglie violente e impulsive, abuso familiare, relazioni patologiche (nella comunicazione), eventi vitali (Brent, 1995b; Fergusson et al, 1996; Gould et al, 1996) (Tab. 7). Per prevenire il rischio di suicidio il disturbo depressivo dovrebbe essere riconosciuto il più precocemente possibile e dovrebbero essere individuati i pazienti a più alto rischio, anche se non vi sono elementi certi predittori del suicidio (Bostwick e Pankratz, 2000). Segni premonitori possono essere: verbalizzazione di voler morire, comportamenti autolesivi, irritabilità, ansia, panico, agitazione, aggressività autodiretta, impulsività, acatisia, estremo grado di euforia o energia, accompagnate da eloquio accelerato, tendenza a porsi obiettivi irrealistici.

Tab. 7 Rischio suicidario

RISCHIO SUICIDARIO

Quadruplicato in USA dal 1950 ad oggi; raddoppiato negli ultimi 20 anni; 12% della mortalità in adolescenza (seconda causa di morte tra 14 e 25 anni).

In Italia (ISTAT) il suicide rate nei maschi di 15-19 anni è passato da 27.3 per milione (1969) a 48.3 (1994), mentre è sceso nelle femmine da 23.2 a 10.8. Il massimo del rischio suicidario maschile è nel nord Italia (57.1).

FATTORI DI RISCHIO SUICIDARIO

- tentativi precedenti
- disturbo bipolare
- depressione psicotica
- disturbo di personalità
- dipendenza da sostanze
- comorbidità con disturbo della condotta
- calo scolastico
- familiarità
- famiglie violente, impulsive, abuso familiare
- relazioni patologiche
- eventi vitali negativi

11 DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Un problema centrale nella definizione della depressione è rappresentato dalla distinzione tra depressione “normale” e depressione “patologica”.

Per *depressione “normale”* si intende uno stato emozionale caratterizzato da una deflessione del tono dell’umore (“tristezza”), che fa parte della normale dinamica affettiva dello sviluppo e, pertanto, è transitoria e adattiva, modula le risposte affettive, stimola l’iniziativa verso nuovi contatti, promuove la crescita. La *depressione “patologica”* è caratterizzata dalla presenza di un certo numero di sintomi depressivi, associati a specifici sentimenti depressivi, di durata ed intensità maggiori, tali da determinare una compromissione globale del funzionamento cognitivo, emozionale e relazionale dell’individuo. Inoltre, esiste una vasta zona, che potrebbe essere definita “*patologia di confine*”, comprendente tutte quelle situazioni appartenenti allo “spettro depressivo” (i quadri “sottosoglia”, i “quadri atipici”, i “temperamenti depressivi”), che frequentemente si presentano all’osservazione del clinico e che devono essere riconosciuti, adeguatamente interpretati e monitorati nel tempo, poiché, anche se non sono soddisfatti i criteri clinici minimi per la formulazione della diagnosi, determinano ugualmente un disagio rilevante a carico del paziente. D’altro canto, è noto che talune condizioni morbose, legate alla cronicità o all’esito infausto di una patologia, causano disturbi depressivi che vengono sottovalutati, in quanto considerati “normalmente” correlati alla situazione esistenziale che il paziente affronta, ma che in realtà rappresentano una reale psicopatologia, che richiede attenzione. Il dibattito circa questa “patologia di confine” si riferisce al valore da attribuire a queste situazioni: se, infatti, un abbassamento della soglia di significatività clinica consente di meglio individuare soggetti a rischio, esiste però il rischio di ampliare eccessivamente la popolazione di soggetti potenzialmente a rischio di sviluppare una patologia. D’altro canto, un eccessivo innalzamento della soglia di significatività clinica ha indotto talvolta i clinici dell’età evolutiva ad atteggiamenti eccessivamente cauti nei confronti dei disturbi depressivi, ritenuti troppo spesso reattivi o non clinicamente rilevanti, ritardando l’attivazione di trattamenti adeguati.

Un aspetto clinicamente significativo riguarda l’eccessiva tendenza a considerare il disturbo depressivo precoce come reattivo ad eventi esterni. Le cosiddette “*depressioni reattive*”, attualmente inquadrate nell’ambito del DSM-IV-TR tra i Disturbi dell’Adattamento, come “Disturbi di Adattamento con Umore Depresso”, sono in rapporto con eventi scatenanti esterni, ma sono diverse dalla vera depressione per espressione

clinica, gravità e durata (Tab. 8). Infatti, l'esposizione a situazioni di stress acuto (i.e. lutto, separazioni, malattia, etc) o cronico (i.e. malattie croniche, disturbi dell'apprendimento scolastico etc) può determinare lo sviluppo di sintomi emotivi o comportamentali, che potrebbero essere definiti come stato d'animo di "demoralizzazione", caratterizzato da tristezza, scarsa autostima. Questo, a differenza del disturbo depressivo, si risolve spontaneamente nel tempo e non ha una gravità tale da interferire col funzionamento globale dell'individuo.

In ogni caso, quando un quadro clinico soddisfa i criteri per disturbo depressivo, dovrebbe essere diagnosticato come tale, in quanto l'evento esterno ha un ruolo scatenante di evidenziazione di una vulnerabilità depressiva sottostante e non un significato causale che giustifichi un atteggiamento eccessivamente attendista.

Nella distinzione tra "depressione normale", "disturbo depressivo" e "disturbo dell'adattamento" e nella decisione clinica su quali siano le situazioni da "prendere in carico", le variabili principali da considerare sono: la gravità, la durata dei sintomi e il grado di compromissione del funzionamento globale.

Sintomi depressivi possono essere riscontrati, inoltre, in diverse condizioni psicopatologiche. Disturbi d'ansia, disturbi dell'adattamento, disturbi delle condotte alimentari, disturbi della condotta, disturbo borderline della personalità, disturbi di apprendimento presentano frequentemente delle componenti depressive. Tutte queste diagnosi dovrebbero essere considerate nel corso della valutazione.

Particolare importanza riveste nella pratica clinica il riconoscimento della depressione unipolare dalla depressione bipolare. E' quindi necessario esplorare attentamente la presenza di episodi ipomaniacali o maniacali pregressi, dei quali il soggetto e/o i suoi familiari potrebbero avere scarsa consapevolezza. Un aiuto in tal senso è rappresentato dal riscontro di un disturbo bipolare nel genitore. Il paziente e, spesso, i suoi familiari tendono più facilmente a riconoscere ed a riferire sintomi depressivi, mentre sintomi ipomaniacali sono considerati "normali" o riferiti ad un ambito "comportamentale". Il mancato riconoscimento della componente bipolare della depressione può determinare una erronea somministrazione di farmaci antidepressivi anziché di stabilizzatori dell'umore, con possibile destabilizzazione del quadro emotivo e comportamentale (es. episodi maniacali, aumentato rischio suicidario).

La diagnosi differenziale comprende, inoltre, una serie di condizioni mediche, che devono essere tenute presenti all'inizio, ma soprattutto per depressioni apparentemente resistenti ai trattamenti. Tra queste condizioni ricordiamo: affezioni a carico del SNC (neoplasie,

emicrania, traumi cranici), malattie endocrine (ipo o ipertiroidismo, ipo o iperparatiroidismo, malattia di Addison, malattia di Cushing, diabete), altre condizioni mediche generali (anemie di varia natura, deficienze vitaminiche, malattie gastrointestinali, uremia). Alcuni farmaci di pertinenza neurologica e psichiatrica, analgesici, anti-infiammatori, antibatterici, steroidi ed ormoni, così come sostanze di abuso (alcol, amfetamine, cannabis, cocaina, allucinogeni) possono causare sintomi depressivi, sia in condizione di intossicazione che di sospensione.

Tab. 8 Disturbo di Adattamento con Umore Depresso

DISTURBO DELL'ADATTAMENTO (definito in passato "*depressione reattiva*"): stato d'animo di "demoralizzazione" (tristezza, bassa autostima, etc) che fa seguito alla esposizione ad uno stress acuto o cronico, differente dal disturbo depressivo per intensità e durata.

RISCHIO:

MINIMIZZARE UN VERO DISTURBO DEPRESSIVO ATTRIBUENDOLO SEMPLICEMENTE AD UN EVENTO ESTERNO

SE SONO SODDISFATTI I CRITERI PER DEPRESSIONE NON SI PUÒ PARLARE DI DISTURBO DELL'ADATTAMENTO IN QUANTO L'EVENTO ESTERNO HA UN RUOLO SCATENANTE DI SLATENTIZZAZIONE DI UNA VULNERABILITÀ DEPRESSIVA SOTTOSTANTE E NON UN SIGNIFICATO CAUSALE

12 *STRUMENTI DI VALUTAZIONE*

Attualmente, per la diagnosi dei disturbi depressivi sono di ausilio diagnostico interviste e rating scales, da somministrare ai bambini e/o ai loro genitori e agli insegnanti. Possono essere centrate esclusivamente sulla sintomatologia o spaziare su diversi ambiti della psicopatologia.

12.1a Interviste

Le interviste possono essere non strutturate, semistrutturate e strutturate. Nella pratica clinica sono più utilizzate le interviste semistrutturate, che sono basate sul giudizio dell'intervistatore, mentre le interviste strutturate, nelle quali la risposta è a totale discrezione dell'intervistato, sono più utilizzate negli studi epidemiologici, anche per la maggiore maneggevolezza.

Le interviste più utilizzate, per la maggior parte dei disturbi psichiatrici nell'infanzia e nell'adolescenza sono:

- Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Scizophrenia (K-SADS; Puig-Antich & Chambers, 1978): è l'intervista semistrutturata più usata per la fascia di età 6-18 anni, per il cui utilizzo sono necessari training ed esperienza dell'intervistatore. Permette di porre diagnosi secondo il DSM-IV (APA, 1994), di valutare i disturbi psicopatologici attuali e pregressi e di "dimensionare" la severità dei sintomi.
- Diagnostic Interview for Children and Adolescent (DICA; Herjanic & Reich, 1982): la versione originale era strutturata; esiste una versione più recente semistrutturata (Reich, 2000), che include interviste separate per bambini dai 6 ai 12 anni, adolescenti e genitori. Permette di porre diagnosi secondo il DSM-III-R (APA, 1987) e secondo il DSM-IV (APA, 1994). Essa fornisce informazioni su esordio, durata e gravità.
- Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC; Shaffer, Fisher & Lucas, 1999): tale intervista, in quest'ultima revisione permette di porre diagnosi secondo il DSM-IV (APA, 1994), è altamente strutturata e con istruzioni specifiche. Esistono versioni per genitori, pazienti e insegnanti.
- Child and Adolescent Psychiatric Assessment (CAPA; Angold, 1989; Angold et al, 1995a): è una intervista semistrutturata che può essere utilizzata per la fascia di età 9-17 anni; valuta, nelle ultime due settimane, i sintomi specifici, la compromissione funzionale in diverse aree (famiglia, scuola, tempo libero, ambiente familiare), i life

events e i traumi. Permette di effettuare diagnosi secondo il DSM-IV (APA, 1994) e l'ICD-10 (WHO, 1992); esistono versioni per genitori e pazienti.

12.1b Rating scales

Un altro tipo di strumento diagnostico è rappresentato dalle scale di valutazione (rating scales) specifiche per la depressione che, oltre a rappresentare un ausilio per la diagnosi, possono essere impiegate come strumenti di screening e nel follow-up per monitorare l'andamento clinico e l'efficacia del trattamento (Costello et Angold, 1988). Le rating scales possono essere di autovalutazione, se è il soggetto stesso a compilarle, descrivendo in tal modo i propri sintomi oppure possono essere di eterovalutazione, se è il genitore, l'insegnante o il clinico, sulla base della sua osservazione e della sua raccolta di informazioni, a compilarle. Le rating scales somministrate dai clinici sono delle interviste semistrutturate focalizzate su un'area circoscritta della sintomatologia, ma non forniscono informazioni sulla durata e sui criteri di esclusione. Le rating scales per i pazienti e quelle per genitori ed insegnanti sono dei questionari autosomministrati, focalizzati sui sintomi e comportamenti attuali e, pertanto, non sono sufficienti per fare diagnosi. Ovviamente, una procedura ottimale dovrebbe basarsi, quando possibile, su informazioni da auto ed eterovalutazioni. Esse sono particolarmente utili nello screening, prevedendo un approfondimento diagnostico successivo, in caso di punteggi elevati. Tra quelle specifiche per i disturbi depressivi le più usate sono:

- Children's Depression Inventory (CDI; Kovacs, 1992): è la scala di autovalutazione più utilizzata, derivata dalla scala di Beck; valuta la severità dei sintomi depressivi durante le precedenti 2 settimane in bambini tra 7 e 17 anni. Esplora diversi sintomi, con maggiore enfasi su quelli cognitivi.
- Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R; Poznanski & Mokros, 1979): è di eterovalutazione, basata sulla scala di Hamilton, valuta la severità dei disturbi depressivi nella fascia di età 6-12 anni, ma è anche utilizzata negli adolescenti. La versione più recente (Poznanski & Mokros, 1999) valuta sintomi cognitivi, somatici, affettivi e psicomotori e permette di riportare sia la risposta dell'intervistato sia le osservazioni dell'intervistatore. I limiti consistono nella difficoltà di scindere i sintomi depressivi da quelli ansiosi e nella sovrastima della gravità in bambini affetti da patologie organiche, a causa dell'enfasi data ai sintomi somatici. Viene utilizzata negli studi che valutano l'efficacia di vari trattamenti.

- Mood and Feeling Questionnaire (MFQ; Angold et al, 1995b): rileva i sintomi depressivi nelle due settimane precedenti nella fascia di età 8-18 anni, secondo i criteri del DSM-III-R (APA, 1987). Esistono una versione breve e una lunga.

Nella pratica clinica, inoltre, vengono utilizzate frequentemente la Child Behavior Checklist (CBCL), la Teacher's Report Form (TRF) e la Youth Self Report (YSR) (Achenbach & Rescorla, 2001). La CBCL e la TRF si riferiscono alle fasce di età 1-5 e 5-18 anni, la YSR alla fascia 11-18 anni. La CBCL e la YSR valutano i 6 mesi precedenti, la TRF i 2 mesi precedenti. La CBCL rappresenta un utile strumento per uno primo screening psichiatrico, ma ha una bassa specificità per le singole patologie.

12.1c Scale per la valutazione del funzionamento psicosociale

I disturbi depressivi in età evolutiva sono associati ad una significativa compromissione del funzionamento familiare, sociale e scolastico.

I problemi psicosociali e scolastici sono utili indicatori del funzionamento globale del soggetto e possono non solo favorire la diagnosi, ma anche consentire di comprendere l'evoluzione del disturbo e l'eventuale efficacia di un trattamento, anche in rapporto alle possibilità di incidere sulla qualità della vita del bambino e del nucleo familiare.

Alcuni degli strumenti già descritti possono essere utili; ad esempio, la CBCL prevede una sottoscala di competenze sociali.

Altre scale utilizzate nella pratica clinica sono:

- Clinical Global Impression (CGI; NIMH, 1970): consiste di tre items che valutano la gravità della malattia, il miglioramento globale e l'indice di efficacia. E' utilizzata per valutare l'andamento nel tempo.
- Children-Global Assessment Scale (C-GAS; Shaffer et al; 1983): misura la severità dei sintomi e la compromissione funzionale.

13 LIMITI ATTUALI DEGLI STRUMENTI DI VALUTAZIONE

Alcuni problemi correlati alla diagnosi, già evidenziati dai dati epidemiologici, sono relativi ai casi sovradiagnosticati e sottodiagnosticati, con importanti implicazioni per la presa in carico. Le difficoltà nel riconoscere la depressione in età evolutiva rappresentano una delle principali ragioni alla base del non trattamento o del trattamento non adeguato dei disturbi depressivi.

La diagnosi può essere particolarmente difficile nelle forme ad esordio molto precoce, poiché i sintomi sono condivisi da altre condizioni cliniche. Per la fascia di età 0-3 anni e per l'età prescolare sono pochi gli strumenti a disposizione. Le rating scales più utilizzate sono la CBCL 1-5 anni e la TRF 1-5 anni. Sono state proposte delle rating scales per l'età prescolare, risultate utili ai fini di uno screening, ma necessitano di ulteriori studi per la validazione (Preschool Children Depression Checklist, Levi et al, 2001; Preschool Feeling Checklist, Luby et al, 2004b).

Le difficoltà diagnostiche attuali per la depressione infantile nascono proprio dalle incongruenze degli strumenti a disposizione, in rapporto alla variabilità del disturbo nelle diverse fasce di età.

Infine, si sottolinea che, nonostante sia ormai riconosciuta l'utilità delle interviste e delle rating scales come strumenti di valutazione nello screening, diagnosi e follow-up, occorre attentamente valutarne anche i limiti. Infatti, le stime di concordanza delle informazioni ottenute da fonti multiple sono basse, a causa di molte variabili (ad es. genitori depressi hanno una soglia di rilevazione dei sintomi depressivi molto più bassa rispetto ai genitori non depressi, risultando in una maggiore sensibilità, ma minore specificità delle informazioni ottenute). Inoltre, occorre considerare "l'effetto attenuazione", per cui ripetute somministrazioni degli stessi strumenti nel tempo determinano una riduzione della frequenza delle diagnosi e della severità dei sintomi. Pertanto, il loro utilizzo deve essere riservato a clinici con una certa esperienza nel settore, che abbiano fatto un training e che siano in grado di rilevare i limiti di questi strumenti nei requisiti di obiettività e sappiano contribuire "attivamente" al rilievo delle informazioni, alla valutazione delle stesse, interpretando ed integrando le informazioni discordanti, nell'ottica di una valutazione globale delle competenze cognitivo-emozionali del soggetto.

14 IL TRATTAMENTO: OPZIONI TERAPEUTICHE

Allo stato attuale, sono ancora poche le evidenze scientifiche sull'efficacia dei vari trattamenti per i disturbi depressivi in età evolutiva. Solo negli ultimi 5-10 anni sono state prodotte alcune evidenze scientifiche specifiche sugli interventi psicoterapeutici e psicofarmacologici nei bambini e negli adolescenti.

I vari tipi di trattamento disponibili rientrano schematicamente in due tipi:

- Trattamenti non farmacologici
- Trattamenti farmacologici

14.1 TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

In età evolutiva è possibile mettere in atto strategie di intervento che si basano sulla capacità dell'ambiente di incidere biologicamente sul substrato neurobiologico (Tab. 9). Soprattutto nella fascia di età 0-3 anni esiste una plasticità del SNC che è aperta alle influenze ambientali, le quali possono determinare dei riadattamenti sistemici della trama neurobiologica e influenzare lo sviluppo successivo. L'ambiente è critico e determinante nel plasmare biologicamente il SNC in formazione e in crescita; pertanto, occorre pilotarlo nella "patologia", per favorire il riadattamento e la riorganizzazione sistemica in termini neurobiologici.

14.1a Counseling e interventi psicoeducativi

In una prima fase è sempre utile un intervento di *counseling* che, attraverso lo strumento del colloquio a due o di gruppo, fornisce informazioni, chiarimenti, suggerimenti e consigli relativi al disturbo depressivo e ai trattamenti disponibili. L'intervento di counseling deve avere il fine di migliorare aree più ampie di funzionamento del minore o della sua famiglia. E' necessario che l'ascolto sia di tipo attivo, che focalizzi l'attenzione interamente su ciò che l'altra persona sta dicendo e confermi la comprensione sia del contenuto del messaggio sia delle emozioni e dei sentimenti sottesi.

Il termine *intervento psicoeducativo* tende ormai ad includere una molteplicità di interventi rivolti a ed effettuati con le famiglie. Tutti gli interventi inclusi, condividono due assunti di base:

- la centralità della famiglia nell'universo del bambino

- l'imprescindibile necessità di un coinvolgimento della famiglia per ogni intervento che si intenda mettere in atto.

In merito al primo aspetto va, infatti, considerato che molti dei fattori di rischio vengono a definirsi all'interno del sistema famiglia. L'intervento psicoeducativo, in questi casi, è finalizzato a rimuovere o ad attenuare l'effetto di tali fattori che, se hanno in qualche modo determinato l'insorgenza del disturbo, possono condizionarne il decorso e l'evoluzione.

Tuttavia, indipendentemente dall'eventuale presenza di fattori di rischio familiari, l'intervento psicoeducativo mira ad attivare e a valorizzare le risorse del sistema famiglia che, soprattutto in età evolutiva, rappresenta una miniera inesauribile di fattori di protezione, soprattutto quando sono presenti, come fattori di rischio, eventi esterni (scuola, gruppo dei pari) o che riguardano aspetti interni al bambino (profilo temperamentale, stile cognitivo).

In tutti i casi, l'intervento psicoeducativo, prevede:

- informazione esaustiva ed aggiornata sulle caratteristiche dello specifico problema
- esposizione generale dei principi del trattamento con illustrazione del rationale di ciascun singolo intervento attivabile
- stimolazione dei genitori ad una rilettura critica delle fasi di sviluppo del soggetto, delle sue modalità reattive prevalenti e delle sue esperienze di vita, delle dinamiche intrafamiliari, degli aspetti caratterizzanti gli abituali atteggiamenti pedagogici e dei criteri che hanno dettato le scelte di vita per il soggetto
- guida e sostegno ai genitori nella scelta delle strategie di fronteggiamento delle difficoltà e di attivazione delle risorse, intra ed interpersonali
- ricognizione delle possibili risorse loro accessibili sul territorio di appartenenza
- partecipazione informata all'organizzazione di tutte le fasi del progetto terapeutico.

Tale fase di conoscenza già di per se stessa assume una forte valenza terapeutica, in quanto aiuta i genitori a riflettere e a rileggere una serie di esperienze emozionali e relazionali, quale premessa necessaria per sperimentare nuove strategie di fronteggiamento.

L'atteggiamento dell'operatore dovrebbe essere improntato ad una reale volontà di capire e di comprendere, al fine di condividere le decisioni terapeutiche e di stabilire una alleanza terapeutica per gli interventi successivi. Infatti, negli interventi psicoeducativi il tecnico dovrebbe mantenersi sempre su un piano "superficiale", demandando all'intervento psicoterapeutico eventuali approfondimenti.

14.1b Psicoterapie

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia di interventi psicoterapeutici a diverso orientamento (cognitivo-comportamentale, interpersonale, psicodinamico, familiare) sia nella fase acuta che nella fase di mantenimento, in particolare nelle forme meno gravi, senza sintomi psicotici e bipolari, in tutte le fasce d'età (Brent et al, 1997; Harrington et al, 1998a-1998b; Mufson et al, 2004a-2004b; Ryan, 2005; TADS team 2004-2005-2006). Ulteriori studi sono necessari per individuare i soggetti che sono probabilmente più sensibili all'azione dei diversi trattamenti psicoterapeutici. Globalmente, sulla base dei dati pubblicati, circa il 40-65% dei soggetti trattati ha una risposta favorevole al trattamento psicoterapeutico.

Dai dati della letteratura emerge che gli interventi individuali sembrano essere più efficaci rispetto a quelli familiari (Jensen et al, 1992; Birmaher et al, 1996a-1996b-1998-2000-2002, Kutcher, 1997; AACAP, 1997-1998; Renaud et al, 1999; NIMH, 2000; Flament et al, 2001; Thorpe et al, 2001; Michael et Crowley, 2002; WFSBP, 2002; Brennan, 2003; Elliot et Smiga, 2003; Hazell, 2003; Lagges e Dunn, 2003; McCellan e Werry, 2003; Nobile et al, 2003; Ryan, 2003a-2003b; Varley, 2003; NICE, 2005; Ryan, 2005).

Tra le modalità psicoterapeutiche, la terapia cognitivo-comportamentale (TCC) e interpersonale risultano gli approcci migliori, in particolare per gli adolescenti e per i bambini in età scolare con buone capacità verbali (Harrington et al, 1998a-1998b; Mufson et al, 2004a-2004b). Una sistematica review di sei trials randomizzati controllati di TCC riporta che questo approccio è un efficace trattamento per i sintomi depressivi (Harrington et al, 1998a-1998b; Emslie et al, 2003; Ryan, 2005; March et al, 2004; TADS team 2004-2005-2006). Vi sono alcune segnalazioni sull'utilità della TCC come intervento preventivo in soggetti a rischio, anche se questo aspetto resta ancora da dimostrare (Harrington et al, 1998a-1998b).

Nonostante l'esiguità di studi sistematici sulla psicoterapia familiare, l'esperienza clinica supporta l'evidenza che questo approccio ha particolare indicazione in età evolutiva, dal momento che l'ambiente familiare rappresenta la principale fonte di scambio.

Predittori negativi di efficacia di un intervento psicoterapeutico sono considerati: l'elevata gravità del disturbo, l'associazione con disturbo della condotta o disturbo bipolare, la presenza di sintomi psicotici e di rischio suicidario, la cronicità o l'elevata ricorrenza e la presenza di condizioni psicosociali negative (Tab. 9) (Emslie et al, 2003).

E' opportuno, all'inizio di una psicoterapia, porsi dei tempi per la valutazione di efficacia del trattamento. Tali tempi dovrebbero tener conto maggiormente delle caratteristiche

cliniche del disturbo piuttosto che delle differenze nella tecnica di intervento psicoterapeutico.

L'intervento psicoterapeutico appare anche utile nei disturbi depressivi al di fuori della fase acuta, in quanto esso sembra ridurre il rischio di ricadute.

14.1c Interventi di prevenzione

Sono stati studiati modelli di intervento volti a prevenire il rischio di depressione nella popolazione generale (Logan e King, 2002; Jane-Llopis et al, 2003; Merry et al, 2004). I dati disponibili in tal senso sono ancora non numerosi, ma indicano una potenziale efficacia di interventi psicoterapeutici individuali o di gruppo, trattamenti familiari e interventi psicosociali. Alcuni interventi con impostazione sociologica sono tesi a creare condizioni sociali di minore rischio depressivo, attraverso la riduzione di stressors ambientali generali e hanno, come destinatari, tutti i soggetti della popolazione. Altri interventi preventivi sono più direttamente mirati su popolazioni a rischio, quali bambini o adolescenti con sintomi sottosoglia, individuati con progetti di screening, soggetti con pregressi episodi depressivi o altre psicopatologie che aumentano il rischio depressivo, figli di soggetti con disturbo depressivo e/o bipolare e bambini ed adolescenti che hanno subito esperienze vitali particolarmente sfavorevoli (es. lutti familiari, abuso, ecc.) (Clarke et al, 2001; Lewinshon e Clarke, 1999; Logan e King, 2002; Jane-Llopis et al, 2003; Merry et al, 2004). La validazione di tali interventi, così come la pratica realizzabilità in relazione alle risorse terapeutiche disponibili, sono ancora in discussione.

Tab 9 Tipi di intervento non farmacologico

<p style="text-align: center;">INTERVENTO PSICOEDUCATIVO</p> <p style="text-align: center;">Alleanza terapeutica con bambino e famiglia</p>
<p style="text-align: center;">PSICOTERAPIE</p> <p>Interventi individuali, di gruppo, familiari.</p> <p>Diversi orientamenti, in rapporto a scelte personali piuttosto che a caratteristiche cliniche o personologiche del soggetto.</p> <p>Efficacia nel 40-65% dei soggetti trattati.</p> <p>Necessità di porsi dei limiti temporali per la valutazione di efficacia.</p> <p>Ruolo nella prevenzione di ricadute?</p> <p style="text-align: center;">Predittori negativi di efficacia:</p> <ul style="list-style-type: none">- gravità- comorbidità- sintomi psicotici- rischio suicidario- cronicità o elevata ricorrenza- svantaggio psicosociale
<p style="text-align: center;">PREVENZIONE PSICOSOCIALE</p> <p style="text-align: center;">Interventi sui soggetti a rischio</p> <p>a) Sintomi subclinici b) Pregressi episodi c) Familiarità depressiva d) Esperienze vitali negative</p> <p>1) Interventi individuali o di gruppo 2) Interventi familiari 3) Interventi psicosociali</p>

14.2 FARMACOTERAPIA

Dati italiani indiretti, desunti dall'uso dei farmaci antidepressivi nella fascia di età tra 0-17 anni, nel 2002, evidenziano i seguenti dati: su un totale di 568.770 pazienti italiani, risulta che 1.600 (2.8‰) di essi hanno ricevuto un antidepressivo, 1.200 un inibitore della ricaptazione della serotonina (SSRI) e 297 un antidepressivo triciclico (TCA); due terzi delle prescrizioni erano rivolte ad adolescenti dai 14 ai 17 anni, la maggior parte di essi era donna (10.6 vs 5.9‰ nel sesso maschile); il farmaco più prescritto è la paroxetina (Clavenna et al, 2004; Ministero della Salute AIFA BIF, 2004). Tra il 2000 e il 2002 le prescrizioni degli SSRI sono aumentate di 4.5 volte (da 0.47. ‰ a 2.11‰) (Bonati e Clavenna, 2005). Un recente studio di Clavenna et al (2006) sull'utilizzo di psicofarmaci nella fascia di età inferiore ai 18 anni, ha evidenziato i seguenti dati: su un totale di 1.484.770 bambini e adolescenti italiani, risulta che 3.503 (2.36 ‰) hanno ricevuto un antidepressivo, evidenziando un aumento significativo delle prescrizioni dal 1998 al 2004.

Conviene trattare la depressione dell'età evolutiva con i farmaci?

La decisione se utilizzare un farmaco dovrà scaturire da una analisi del rapporto tra rischi della farmacoterapia e rischi della depressione, basandosi sulle necessità individuali del paziente e della famiglia.

Sono ancora relativamente scarsi gli studi, in particolare quelli controllati, sull'efficacia dei trattamenti farmacologici nella depressione infantile. Prima del 1995, solo 250 bambini erano stati arruolati in trials controllati randomizzati in doppio cieco; attualmente, questo numero è salito a circa 4.400 (Cheung et al, 2005). Peraltro, gli strumenti frequentemente utilizzati per valutare l'efficacia di un trattamento (CDRS-R, CGI, MFQ) non misurano specificatamente la fenomenologia depressiva nelle singole fasce di età (Hjalmarsson et al, 2005). Inoltre, sono ancora insufficienti le conoscenze sul possibile effetto che i farmaci neurotropi esercitano sia su un SNC in fase di rapida modificazione, influenzandone potenzialmente la dinamica evolutiva, sia sulla crescita, soprattutto nei bambini di più giovane età e nel lungo termine.

Tutti questi dati suscitano ansia nelle famiglie e negli stessi medici, dal momento che questi sono gli unici responsabili delle prescrizioni. Tuttavia, occorre evitare demonizzazioni irrazionali sull'utilizzo dei farmaci, che potrebbero privare sia il medico sia il paziente stesso di una possibilità terapeutica.

E' necessario tener presente anche i rischi che possono derivare da un mancato riconoscimento e/o da un insufficiente trattamento di un disturbo depressivo ad insorgenza precoce. Disturbi depressivi non adeguatamente trattati hanno maggiore possibilità di

cronicizzare e di essere maggiormente resistenti a trattamenti intrapresi tardivamente. Inoltre, i disturbi depressivi, oltre agli effetti immediati sulla qualità della vita del bambino o dell'adolescente, possono determinare in età evolutiva un'interferenza sullo sviluppo successivo, che è grossolanamente proporzionale alla durata della sintomatologia depressiva.

Purtroppo, non sono stati validati alcuni tentativi effettuati per individuare quali forme di depressione siano più probabilmente sensibili ad interventi farmacologici. Tuttavia, quando un paziente non risponde ad un intervento psicoeducativo e/o psicoterapeutico, o questi approcci non sono disponibili, il quadro clinico è grave, c'è alto rischio suicidario, si tratta di forme ricorrenti o croniche, è associata una comorbidità, sono presenti sintomi psicotici, le condizioni psicosociali sono negative, esiste familiarità per disturbi depressivi, dovrebbe essere preso in considerazione un intervento psicofarmacologico, secondo le tattiche e le strategie indicate nelle Linee Guida Terapeutiche (Jensen et al, 1992; Kovacs, 1994-1996-1997a-1997b; Birmaher et al, 1996a-1996b-1998-2000-2002-2004; AACAP, 1997-1998; Goodyer et al, 1997a-1997b; Renaud et al, 1999; Carlson, 2000; Goodman et al, 2000; NIMH, 2000; Park et Goodyer, 2000; Thorpe et al, 2001; Cha net al, 2002; Michael e Crowley, 2002; Pine, 2002; Purper-Ouakil et al, 2002; WFSBP, 2002a-2002b; Allen-Meares et al, 2003; Brennan, 2003; Elliot e Smiga, 2003; Emslie et al, 2003-2004a-2005; Hazell, 2003; Hjalmarsson et al, 2003; Lagges e Dunn, 2003; McCellan e Werry, 2003; Poli et al, 2003; Ryan, 2003a-2003b-2005; Varley, 2003; Whittington et al, 2004; NICE, 2005; Ryan, 2005; Scahill et al, 2005) (Tab 10).

Tab 10 Farmacoterapia: criteri per opzione farmacologica e valutazione clinica

CRITERI PER OPZIONE TERAPEUTICA
- Resistenza-indisponibilità a psicoterapia
- Gravità clinica
- Rischio suicidario
- Forme ricorrenti
- Forme croniche
- Comorbidità
- Sintomi psicotici
- Condizioni psicosociali negative
- Familiarità positiva

14.2a SSRI

I farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors: SSRI) sono: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina (Tab. 11, 12, 13). Tali farmaci sono presenti sul mercato dal 1987 e sono i farmaci di prima scelta nel trattamento della depressione degli adulti. Dal 2001 la fluoxetina ha ricevuto in USA l'indicazione per il trattamento farmacologico della depressione del bambino e dell'adolescente. Dal Giugno 2006 anche l'EMEA ha autorizzato l'utilizzo della fluoxetina per il trattamento della depressione moderata e grave in soggetti di età superiore ad 8 anni, che non abbiano risposto a 4-6 sedute di psicoterapia. L'effetto acuto degli SSRI è quello di inibire il reuptake della serotonina e, conseguentemente, provocare un aumento dei livelli di serotonina nello spazio sinaptico, potenziando la trasmissione in tutte le vie serotonergiche sia all'interno del SNC che nel resto dell'organismo. Esiste, però una discrepanza nel tempo tra l'effetto farmacologico e l'azione terapeutica antidepressiva, dato che l'aumento di serotonina nello spazio sinaptico è relativamente rapido, mentre l'effetto clinico antidepressivo richiede alcune settimane (in genere 3-4). La ritardata comparsa dell'effetto terapeutico degli SSRI potrebbe derivare dal tempo necessario all'instaurarsi della desensibilizzazione dei recettori somatodendritici. Infatti, gli SSRI potenziano la neurotrasmissione serotoninergica non solo bloccando la ricaptazione della serotina, ma anche attraverso una progressiva desensibilizzazione di recettori presinaptici somatodendritici che, alla fine determina anche una aumentata sintesi di serotonina oltre che una facilitazione del rilascio.

D'altro canto il legame neurotrasmettitore-recettore è solo l'inizio di una serie di fenomeni a cascata che si verificano nel neurone post-sinaptico ed il cui fine ultimo è la regolazione della espressività genica (Chen et al, 2001; Garcia et al, 2002; Ivy et al, 2003). Obiettivi di questi processi di regolazione genica potrebbero essere geni coinvolti nella sintesi di: modulatori della trasmissione (quali la sostanza P o le neurochinine), recettori, trasportatori, sostanze ad azione neurotrofica, in grado di influenzare la dinamica delle arborizzazioni dendritiche e delle sinapsi. Tra i diversi fattori trofici, il brain-derived-neurotrophic factor (BDNF) sembra potenzialmente implicato in molti processi patologici (inclusi i disturbi dell'umore, la schizofrenia ed alcune malattie neurodegenerative): ogni condizione che determina una riduzione di disponibilità di BDNF può favorire una apoptosi (una sorta di lento suicidio) di neuroni e circuiti cerebrali implicati nella regolazione affettiva, quali ad es. quelli dell'ippocampo. Studi preliminari suggeriscono che un trattamento cronico con SSRI produce un diretto effetto neuroprotettivo o

neurotrofico sui neuroni dell'ippocampo, revertendo l'atrofia, mediante blocco della riduzione del BDNF prodotta dallo stress e stimolando la sintesi di fattori trofici (Malberg et al, 2005). Viene pertanto stimolata la neurogenesi, con incremento delle sinapsi e modificazioni plastiche. Questo meccanismo potrebbe essere alla base sia dell'effetto antidepressivo che della riduzione della sensibilità allo stress.

L'eliminazione è rapida per tutti gli SSRI, che hanno una emivita intorno alle 12-24 ore, fatta eccezione per la fluoxetina, il cui principale metabolita (norfluoxetina) ha una emivita di 7-9 giorni (Tab. 11). Questa lenta eliminazione riduce i rischi di sindrome da sospensione, presente con gli altri SSRI (vertigini, debolezza, nausea, cefalea, ansia, insonnia, parestesie). Ovviamente, occorre considerare che le proprietà farmacocinetiche variano in funzione dell'età.

La stimolazione delle vie serotoninergiche è responsabile, oltre che degli effetti terapeutici, anche degli effetti collaterali (Birmaher, et al, 1998; Garland e Baerg, 2001) (Tab. 12). Gli effetti collaterali più frequenti, quali nausea, vomito, cefalea, sono in genere precoci e transitori. La stimolazione dei recettori a livello del rafe è responsabile dello stato di "attivazione comportamentale" (caratterizzato da eccitazione, ansia, irritabilità, impulsività), che frequentemente compare nelle prime fasi del trattamento, è transitorio e solo raramente pone la necessità di una interruzione del farmaco. Tale reazione deve essere distinto da una (ipo)mania indotta da farmaci, che sarà trattata successivamente. La stimolazione dei recettori nei gangli della base è responsabile dell'acatisia (difficoltà a star fermi), che può presentarsi nel corso del trattamento. Una stimolazione dei recettori nei centri del sonno del tronco cerebrale può determinare alterazioni del ritmo sonno-veglia. La stimolazione delle vie spinali discendenti può spiegare gli effetti negativi sulla funzione sessuale, quali anorgasmia o disturbi della eiaculazione. La stimolazione dei recettori ipotalamici e nel tronco cerebrale può determinare variazioni dell'appetito, mentre i sintomi gastrointestinali (crampi, diarrea) possono essere legati all'azione sui recettori situati nel tratto gastrointestinale. Fortunatamente, nella maggior parte dei casi questi effetti indesiderati sono non gravi e spesso transitori. Uno dei rischi più gravi è rappresentato dalla sindrome serotoninergica, legata ad un sovraccarico di trasmissione serotonergica (spesso favorita da politerapie), caratterizzata da: ipertermia, alterazioni del tono muscolare e modificazioni autonome, che possono evolvere in un quadro più grave con crisi, coma, acidosi metabolica, rabdomiolisi, CID e insufficienza renale. Non sono noti gli effetti a lungo termine degli SSRI su crescita (peso, altezza), neurosviluppo, funzioni cardiovascolari, apprendimento, memoria. Alcune evidenze riportano una

riduzione delle curve di crescita, verosimilmente correlata a una riduzione dell'ormone GH (Nardi e Barret, 2005). E' da sottolineare che alcuni soggetti possono presentare, sia nelle prime settimane sia successivamente, reazioni ipomaniacali o maniacali, diverse dalla attivazione comportamentale, legate ad una particolare reattività affettiva, probabilmente da riferirsi a una vulnerabilità bipolare. Tali manifestazioni cliniche, con euforia o disforia, irritabilità, logorrea, disinibizione sociale, aumento della attività finalizzata, ecc., possono comparire in soggetti che assumono SSRI non solo per depressione, ma anche per disturbi d'ansia e, soprattutto nelle prime fasi, possono essere erroneamente interpretate come un miglioramento clinico, mentre in realtà sono espressione di una disorganizzazione di uno stato affettivo, con possibile comparsa di uno stato maniacale o di uno stato misto. Una recente metanalisi, condotta su 27 studi con SSRI, randomizzati, controllati con placebo, di cui 15 sul DDM, ha evidenziato una maggiore risposta al trattamento nei pazienti trattati con antidepressivi (61%) rispetto a quelli trattati con placebo (50%), accompagnata da una percentuale lievemente superiore di ideazione e tentativi suicidari (3% vs 2%) (Bridge et al, 2007).

Gli SSRI sembrano avere una efficacia nel trattamento della depressione in bambini e adolescenti, anche se i dati disponibili sono ancora relativamente scarsi e non è noto perché ci siano differenze di efficacia tra i vari SSRI e perché la risposta sia variabile nei vari soggetti (Simeon et al, 1990; Emslie et al, 1997b-2002a-2004a-2004c-2004d; Mandoki et al, 1997; Masi et al, 1997; Ambrosini et al, 1999; Milin et al, 1999; Waslick et al, 1999; Blomhoff et al, 2001; Keller et al, 2001; Pine, 2002; Braconnier et al, 2003; Vaswani et al, 2003; MHRA, 2003; Ryan, 2003b-2005; Wagner et al, 2003-2004a-2004b-2004c; FDA, 2004b; March et al, 2004; Whittington et al, 2004; TADS team, 2004-2005-2006; Nardi e Barrett, 2005) (Tab. 12). Gli studi di efficacia sugli SSRI evidenziano quanto segue.

Una recente metanalisi ha mostrato che gli SSRI, in particolare la fluoxetina sono significativamente superiori al placebo nel ridurre i sintomi depressivi (Usala et al, 2006). Tali dati confermano quanto emerso in tre studi controllati indipendenti su bambini ed adolescenti (Emslie et al., 1997b-2002a; March et al, 2004; TADS team 2004-2005-2006). In particolare, lo studio TADS ha valutato la risposta, a 12 e a 36 settimane di terapia, in quattro gruppi di adolescenti, trattati rispettivamente con solo fluoxetina, con solo TCC, con fluoxetina e TCC e con placebo. La terapia combinata e quella con solo fluoxetina sono apparse più efficaci rispetto alla psicoterapia e al placebo. Inoltre, i pazienti che assumevano solo fluoxetina hanno mostrato maggiore ideazione e tentativi suicidari rispetto alla terapia combinata e alla sola psicoterapia, indicando un possibile ruolo

protettivo della psicoterapia. La terapia combinata ha mostrato un maggior tasso di remissione della sintomatologia e un miglioramento del funzionamento globale e della qualità della vita, rispetto al placebo e alle monoterapie (TADS team 2004-2005-2006).

L'efficacia dimostrata nei disturbi depressivi rende la fluoxetina il farmaco di prima scelta per la terapia della depressione nell'infanzia e nell'adolescenza.

L'efficacia della sertralina è supportata da due studi controllati (Wagner et al, 2003). Inglobando i dati di altri studi emerge una significatività statistica di efficacia per la sertralina, anche se con un modesto miglioramento dei sintomi depressivi (Blomhoff et al, 2001; Rynn et al, 2003; Wagner et al, 2003).

L'efficacia del citalopram è supportata da uno studio controllato, che ha mostrato una superiorità statisticamente significativa sul placebo (Wagner et al, 2004b), mentre altri studi non pubblicati non hanno confermato tale superiorità (MHRA, 2003; FDA, 2004b).

La paroxetina, confrontata con il placebo, ha mostrato, in uno studio effettuato su adolescenti, un'attività antidepressiva su alcune misure secondarie, ma non su altre misure primarie (Keller et al, 2001). Altri studi non hanno evidenziato una superiorità rispetto al placebo (Milin et al, 1999; Bracconier et al, 2003; Emslie et al, 2004c; GSK, 2004; Berard et al, 2006). Da tali studi è emerso, d'altro canto, un aumento di ideazione suicidaria e tentativi autolesivi nel gruppo trattato con paroxetina rispetto al placebo. Attualmente, la paroxetina non è consigliata nel trattamento della depressione infantile, a causa dei gravi effetti collaterali, in particolare per un aumentato rischio suicidario (FDA, talk paper, 2003a-2003b; Ministero della salute, AIFA BIF, 2003).

Esistono studi controllati di efficacia della fluvoxamina nel disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), ma non nella depressione.

L'escitalopram (puro S-enantiomero del citalopram) non ha evidenziato efficacia rispetto al placebo (Wagner et al, 2004c).

14.2b Antidepressivi triciclici

Prima degli SSRI i farmaci di prima scelta nella terapia farmacologica della depressione sono stati i triciclici (TCA): amitriptilina, clomipramina, imipramina e nortriptilina (Hazell et al, 2001; Muller et al, 2003).

Il meccanismo d'azione dei TCA consiste essenzialmente nella inibizione della ricaptazione della serotonina (5HT) e della noradrenalina (NA), ed in minor misura della dopamina (DA). I TCA si dispongono su uno spettro, ad un estremo del quale ci sono quelli a maggiore azione serotonergica (in particolare la clomipramina), all'altro quelli ad

azione maggiormente noradrenergica (come la desimipramina); nel mezzo c'è la maggior parte dei TCA, ad azione mista sia sulla 5HT che sulla NA. Ma, in realtà, tutti i TCA hanno anche una azione anticolinergica, anti-alfa1-adrenergica ed anti-istaminica.

I TCA sono rapidamente assorbiti nel tratto intestinale, con un picco ematico 2-8 ore dopo l'assunzione. I TCA sono sottoposti ad una eliminazione epatica, ma esistono ampie variazioni interindividuali (fino a 30 volte) in rapporto alla biotrasformazione epatica ed alla eliminazione del farmaco. In particolare, il 5% dei soggetti sono lenti idrossilatori e ciò determina un allungamento della emivita del farmaco, e quindi un aumento del rischio di accumulo e di effetti collaterali.

Quasi tutti i trials doppio-cieco controllati non hanno dimostrato significative differenze tra TCA e placebo. Una metanalisi di 12 trials randomizzati che hanno comparato l'efficacia dei TCA verso placebo in soggetti depressi di età compresa tra 6 e 18 anni suggerisce che i TCA hanno solo effetti lievi (Hazell et al, 2001).

L'azione anticolinergica è responsabile di sintomi particolarmente fastidiosi, quali la riduzione della salivazione, la stipsi, la ritenzione urinaria, la visione indistinta e un certo grado di sedazione e di disturbo della memoria. L'azione anti-adrenergica è responsabile della ipotensione ortostatica e di un lieve senso di stordimento. L'azione anti-istaminica è responsabile dell'aumento dell'appetito e del peso corporeo, oltre che della sedazione. Oltre a questi effetti collaterali, un ulteriore importante limite dei TCA è che essi, in overdose, bloccano i canali del sodio, determinando aritmie cardiache potenzialmente letali e convulsioni.

Il rischio più importante per l'età evolutiva è rappresentato dalla potenziale cardiotoxicità, che sembra essere maggiore in soggetti in età evolutiva rispetto agli adulti; sono descritti casi di morti improvvise in bambini in terapia tricyclica (in particolare con desimipramina), la cui natura è ancora incerta.

14.2c Stabilizzanti dell'umore

Non esiste una indicazione per l'uso in monoterapia di stabilizzanti dell'umore (litio e farmaci antiepilettici) nel trattamento della depressione unipolare. Gli stabilizzanti dell'umore sono invece i farmaci di prima scelta nella depressione bipolare, nella quale gli antidepressivi dovrebbero essere, se possibile, evitati o, eventualmente, usati solo dopo una adeguata copertura di stabilizzanti dell'umore, e solo per i periodi strettamente necessari al superamento dell'episodio depressivo (Masi et al., 2005; AACAP, 1997-1998).

Una possibile indicazione del litio è in associazione al trattamento antidepressivo come strategia di potenziamento nelle depressioni unipolari resistenti o ricorrenti (Strober et al, 1992).

14.2d Nuovi farmaci

La ricerca sulle terapie antidepressive ha portato negli ultimi anni alla sintesi di nuovi farmaci, la cui efficacia è comprovata in soggetti adulti, ma non in soggetti in età evolutiva, per i quali non esistono trials randomizzati controllati (Tab. 12, 13).

Il nefazodone è un antidepressivo simile al trazodone, che inibisce la ricaptazione della serotonina (in minor misura della noradrenalina) e, in aggiunta, agisce come agonista o antagonista di diversi recettori, in particolare bloccando il recettore serotonergico 5HT_{2A}, con minore rischio di attivazione ansiosa o di insonnia e di effetti sessuali, ma con minore potenza antidepressiva. Sono stati condotti due studi controllati, il primo con un trend di efficacia, il secondo negativo (Rynn et al, 2002; FDA, 2004b). L'uso del farmaco è limitato anche da una rara ma potenzialmente letale epatotossicità.

Negli ultimi anni sono state immesse sul mercato molecole che potenziano sia la trasmissione serotonergica che quella noradrenergica (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor; SNRI; Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant: NaSSA), ma in modo più selettivo rispetto ai triciclici, quindi con minori effetti indesiderati. L'azione combinata su serotonina e noradrenalina potrebbe consentire di ridurre la frequenza di guarigioni parziali, con sintomi residui invalidanti di tipo ansioso e/o apatico-anedonico. La venlafaxina appartiene alla classe dei SNRI, in quanto inibisce la ricaptazione presinaptica della serotonina e, a più alte dosi, della noradrenalina. Questa doppia azione si ritiene possa determinare una più rapida e più potente azione antidepressiva. Tre studi non hanno evidenziato una superiorità sul placebo, mentre era presente un aumento di eventi autolesivi (7.7% versus 0.6%), il più alto tra gli antidepressivi (Mandoki et al, 1997; Emslie et al, 2004a; Emslie et al, 2004d). Per questo motivo il farmaco non è indicato come prima o seconda scelta, ed il suo uso andrebbe attentamente monitorato. Anche la mirtazapina presenta un potenziamento sul sistema serotonergico e noradrenergico, anche se non mediata da un'azione sul reuptake dei trasmettitori, bensì da un potenziamento della loro produzione. Un effetto aggiuntivo di blocco dei recettori 5HT_{2A}, 5HT_{2C} e 5HT₃ riduce una parte degli effetti indesiderati (in particolare quelli sessuali, l'agitazione e l'insonnia), mentre l'antagonismo sui recettori H1

determina sedazione ed aumento dell'appetito. Due studi non evidenziano una superiorità della mirtazapina sul placebo (FDA, 2004b).

La duloxetina, immessa sul mercato recentemente, agisce come la venlafaxina sulla ricaptazione di serotonina e noradrenalina, potenziando entrambe. Non esiste attualmente alcun dato sull'uso di duloxetina in età evolutiva.

Tab 11 SSRI: PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

PRINCIPIO ATTIVO	POSOLOGIA	STEADY STATE (giorni)	EMIVITA
Citalopram	10-40 mg/die	7	35 ore
Escitalopram	5-20 mg/die		
Fluoxetina	2.5-60 mg/die 0.5-1.0 mg/kg/die	28-35	4-6 giorni
Fluvoxamina	50-200 mg/die 1.5-4.5 mg/kg/die	5-7	15 ore
Paroxetina	10-40 mg/die 0.25-0.7 mg/kg/die	5-10	21 ore
Sertralina	25-200 mg/die 1.5-3 mg/kg/die	5-7	26 ore

TAB. 12 Studi in doppio cieco con controllo placebo pubblicati o presentati su fluoxetina, sertralina, citalopram, paroxetina, escitalopram, venlafaxina, nefazodone, mirtazapina.

FARMACO	TRIALS	NUMERO PAZIENTI	EFFICACIA	EFFETTI COLLATERALI
Fluoxetina SSRI	Simeon et al 1990	40 adolescenti	Nessuna efficacia	Ipercinesia Agitazione Ipomania/mania Tremore Cefalea D. gastrointestinali Sedazione Insonnia Autoaggressività
	Emslie et al 1997b	96 bambini e adolescenti	Superiore al placebo (56% vs 33%)	
	Emslie et al 2002a	219 bambini e adolescenti	Superiore al placebo (52.3% vs 36.8%)	
	March et al 2004 TADS team 2004-2005	439 adolescenti	Superiore al placebo (60.6% vs 34.8%)	
Sertralina SSRI	Wagner et al, 2003 (metanalisi di due trials)	376 bambini e adolescenti	Superiore al placebo (63% vs 53%)	Agitazione/Ipercinesia Anoressia Vomito Diarrea Insonnia
Citalopram SSRI	Wagner et al 2004b	174 bambini e adolescenti	Superiore al placebo (47% vs 45%)	Nausea Dolori addominali Cefalea Insonnia Sintomi simil-influenzali Diarrea
	MHRA 2003	233 bambini e adolescenti	Nessuna efficacia	
	FDA -Dubitsky 2004b	244 adolescenti	Nessuna efficacia	
Paroxetina SSRI	Milin et al 1999	286 adolescenti	Nessuna efficacia	Aggressività Impulsività Vertigini Secchezza fauci Cefalea Nausea e vomito Tachicardia Dispnea Irritabilità Rischio suicidario
	Keller et al 2001	275 adolescenti	Superiore al placebo (65.6% vs 48.3%)	
	Bracconier et al 2003	121 adolescenti	Nessuna efficacia	
	Emslie 2004c	275 adolescenti	Nessuna efficacia	
	GSK website	203 bambini e adolescenti	Nessuna efficacia	
	Berard et al, 2006	286 adolescenti	Nessuna efficacia	
Escitalopram SSRI	Wagner et al 2004c	264 bambini e adolescenti	Nessuna efficacia	Cefalea Dolori addominali e mestruali
Venlafaxina SNRI	Mandoki et al 1997	33 bambini e adolescenti	Nessuna efficacia	Dolori addominali Cefalea Nausea Vertigini Ostità Anoressia Calo ponderale Rischio suicidario
	Emslie et al 2004a	165 bambini e adolescenti	Nessuna efficacia	
	Emslie et al 2004d	201 bambini e adolescenti	Nessuna efficacia	
Nefazodone SSRIB	Rynn et al, 2002	195 adolescenti	Superiore al placebo (65% vs 46%)	Secchezza fauci Nausea Sonnolenza Vertigini Alterazioni visus Alterazioni epatiche
	FDA , 2004b	284 bambini e adolescenti	Nessuna efficacia	
Mirtazapina NaSSA	FDA, 2004b	126 bambini e adolescenti	Nessuna efficacia	Aumento ponderale Aumento appetito

	FDA, 2004b	133 bambini e adolescenti	Nessuna efficacia	Sonnolenza Cefalea Orticaria Ipertrigliceridemia
--	------------	---------------------------	-------------------	---

Tab. 13 Stato delle autorizzazioni e avvisi negli USA e in Europa di alcuni farmaci antidepressivi

	Fluoxetina	Sertralina	Citalopram	Escitalopram	Fluvoxamina	Paroxetina	Venlafaxina	Mirtazapina
Classe farmacologica	SSRI	SSRI	SSRI	SSRI (metabolita attivo del citalopram)	SSRI	SSRI	SNRI	NaSSA
Indicazioni autorizzate per bambini e adolescenti in USA	Dai 7 anni	Disturbo ossessivo compulsivo dai 6 anni	Nessuna	Nessuna	Disturbo ossessivo compulsivo dagli 8 anni	Nessuna	Nessuna	Nessuna
Indicazioni autorizzate per bambini e adolescenti in Europa	Dagli 8 anni	Disturbo ossessivo compulsivo dai 6 anni	Nessuna	Nessuna	Nessuna	Nessuna	Nessuna	Nessuna
Efficacia nel DDM in bambini e adolescenti	Dimostrata in trials clinici	Dimostrata in trials clinici	Non significativamente dimostrata in trials clinici	Nessun dato da trials clinici	Nessun dato da trial clinici	Non significativamente dimostrata in trials clinici	Non dimostrata in trials clinici	Non dimostrata in trials clinici
Profilo di sicurezza nel DDM in bambini e adolescenti	Mania e ipomania più frequentemente riportato rispetto agli adulti, forse per differenti criteri di inclusione nei trias clinici. Nessuna aumentata frequenza di autoaggressività e pensieri suicidari rispetto al placebo	Frequenza di eventi, incluso agitazione, anoressia, insonnia e pensieri suicidari, superiore rispetto al placebo	Aumentato rschio di autoaggressività rispetto al placebo in 2 trials	Nessun dato da trials clinici	Nessun dato da trials clinici	Aumentato rishcio di aggressività e pernieri suicidari rispetto al placebo	Aumentato rishcio di aggressività e pernieri suicidari rispetto al placebo	Nessun aumentato rischio di aggressività e pensieri suicidari rispetto al placebo
Avvertenze del CSM relativamente al DDM in bambini e adolescenti	Profilo rischio-benefici favorevole	Profilo rischio-benefici sfavorevole		Profilo rischio-benefici presumibilmente sfavorevole (dati desunti dal citalopram)	Profilo rischio-benefici non dimostrabile (i dati sulla sicurezza ed efficacia negli adulti non possono essere applicati sotto i 18 anni)	Profilo rischio-benefici sfavorevole		

**15 EFFICACIA E SICUREZZA DEGLI ANTIDEPRESSIVI
NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI, RISCHIO SUICIDARIO E
COMPORAMENTO SUICIDARIO**

Recentemente molte società scientifiche e organismi di controllo nazionali e internazionali sono intervenuti per portare all'attenzione degli operatori sanitari le problematiche collegate all'uso degli antidepressivi in età evolutiva. In particolare, un effetto che recentemente ha avuto ampia risonanza è il rischio suicidario (ideazione suicidaria e tentativi di suicidio) in bambini e adolescenti in trattamento con due classi di farmaci antidepressivi: SSRI e SNRI (Healy, 2003; Healy et Whitaker, 2003; Khan et al, 2003; Lapierre, 2003; FDA 2003a-2003b-2004a-2004c-2004d-2004e-2004f; MHRA, 2003; Moynihan, 2004; Ramchandani, 2004).

A tal riguardo, i dati della letteratura sono ancora discordanti.

La depressione è un importante fattore di rischio suicidario e gli antidepressivi dovrebbero ridurre i sintomi depressivi e quindi anche il rischio suicidario. Studi epidemiologici ed osservazionali hanno in effetti trovato una correlazione inversa tra uso di SSRI e prevalenza di suicidio nella comunità (Gibbons et al, 2005). In adolescenza, l'aumento di un punto percentuale nell'uso di SSRI ha corrisposto ad una riduzione di 0.23 suicidi per 100.000 adolescenti all'anno (Ohberg et al, 1998; Carlsten et al, 2001; Olfson et al, 2003). Tali dati rappresentano comunque una associazione epidemiologica e non una evidenza di rapporto causale.

D'altro canto, dopo i primi report di alcuni anni fa, è riemerso, nel 2003, un nuovo allarme sulla possibilità della paroxetina rispetto al placebo (3.7% vs. 1.2%) di aumentare il rischio di "suicidalità", un concetto che comprende i tentativi di suicidio e la persistente ideazione suicidaria. Sulla base di una revisione degli studi pubblicati e non pubblicati, il Committee on Safety of Medicines in Gran Bretagna ha messo in guardia contro l'uso non solo di paroxetina, ma anche degli altri SSRI e della venlafaxina nel trattamento della depressione in bambini ed adolescenti, che aumenterebbero, anche se in misura statisticamente non significativa, il rischio di comportamenti suicidari. Unica eccezione ammessa, sulla base di un migliore rapporto rischi/benefici, è stata la fluoxetina (Whittington et al, 2004).

Il legame tra antidepressivi e "suicidalità" è stato valutato anche dalla Food and Drug Administration in USA, attraverso una meta-analisi condotta sui dati derivanti da 24 trials clinici separati su antidepressivi, la maggior parte dei quali SSRI, condotti tra il 1983 e il 2004 (Hammad, 2005). Dei 24 studi, 15 riguardavano il disturbo depressivo maggiore, gli

altri il disturbo ossessivo-compulsivo o altri disturbi d'ansia, ed includevano oltre 4000 bambini ed adolescenti. Nessun suicidio completato si è verificato tra questi soggetti, ma il tasso di "suicidalità" era di circa il 4% tra i soggetti trattati con antidepressivi e di circa il 2% tra coloro che assumevano il placebo, con un rischio relativo complessivo di 1.95 (95% C.I. 1.28-2.98), con significative differenze tra i vari farmaci (maggiore rischio per paroxetina e venlafaxina). Anche la FDA ha quindi espresso l'opportunità di cautela nella somministrazione e la necessità di monitoraggio dei farmaci antidepressivi in età evolutiva, ed ha inserito una specifica avvertenza (black box) sul rischio suicidario nella scheda tecnica degli antidepressivi.

Il meccanismo attraverso il quale gli antidepressivi potrebbero aumentare il rischio di "suicidalità" non è noto, per cui non è possibile escludere una azione specifica di questi farmaci sulla impulsività autolesiva. Alcuni pazienti possono essere "attivati" negativamente dall'antidepressivo, con irritabilità, agitazione, ansia e, soprattutto, acatisia, ed è possibile che tali sintomi aumentino il rischio di comportamento suicidario. E' inoltre possibile che farmaci antidepressivi con più rapida emivita o livelli ematici meno prevedibili (es. paroxetina) siano più sensibili ad assunzione irregolare, con sintomi da sospensione che potrebbero favorire l'ideazione suicidaria. Tutti questi fenomeni sono particolarmente frequenti nelle prime fasi di trattamento. E' inoltre noto da tempo che i pazienti depressi con ideazione suicidaria sono a maggiore rischio di mettere in atto la ideazione quando i sintomi depressivi migliorano, poiché l'aumento del tono vitale può dare la forza di realizzare il progetto suicidario, ed anche questo accade tipicamente nelle prime settimane di trattamento. Un altro possibile meccanismo causale è rappresentato dalla possibile attivazione (ipo)maniacale o dalla induzione di uno stato misto, secondario alla somministrazione di una monoterapia con antidepressivi in una depressione apparentemente unipolare, ma in realtà bipolare non riconosciuta. Tale condizione aumenta fortemente il rischio suicidario. Per questo motivo, prima di iniziare una terapia antidepressiva dovrebbero essere attentamente considerati possibili indicatori di bipolarità, sia nella familiarità che nella anamnesi (pregressi episodi maniacali non riconosciuti, pregresse "attivazioni" da SSRI) e nella fenomenologia (es. depressione psicotica, depressione con rallentamento, ecc).

La evidenziazione di una tendenza di maggior rischio di suicidalità, anche se lieve, è da prendere in massima considerazione. Peraltro, dimostrare la natura del rapporto tra suicidalità e trattamento farmacologico, in termini positivi o negativi, è molto difficile. I dati sono spesso stati ricavati in modo indiretto, a posteriori, e non sulla base di strumenti

specifici. Un altro elemento importante è che i pazienti negli studi clinici non sempre sono omogenei con i pazienti della realtà clinica quotidiana. In particolare, sono generalmente esclusi i soggetti con più importanti comorbidità (che sono la maggioranza dei soggetti depressi della pratica clinica) ed i soggetti con rischio suicidario, quindi in definitiva i soggetti più gravi, che rappresentano invece, nella pratica clinica, i destinatari del trattamento farmacologico. Queste limitazioni riducono, da un lato, la possibilità di valutare l'efficacia complessiva del trattamento al di là della riduzione della sintomatologia depressiva, dall'altro non consentono di vedere l'effetto degli antidepressivi sulla suicidalità, non solo quelli peggiorativi, ma anche quelli migliorativi. Inoltre, gli studi controllati non sono stati disegnati per mettere in evidenza eventi rari come il suicidio ed è quindi improbabile che abbiano il potere statistico sufficiente per individuare questo rischio potenziale.

A questo dato corrisponde una mancata evidenza di un ruolo specifico degli SSRI nelle casistiche "naturali" dei soggetti che si sono suicidati (Isacsson et al, 2005). Questi studi suggeriscono più uno scarso trattamento della depressione (o in generale della malattia psichiatrica) piuttosto che un rapporto causale tra antidepressivi e suicidio.

Vengono di seguito riportati i dati più significativi delle più accreditate agenzie regolatorie internazionali e nazionali, in particolare quelli dell' Agenzia Britannica Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), della Food and Drug Administration (FDA), dell'European Medicines Agency (EMA), dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dell'American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) e dell'American Psychiatry Association (APA).

MHRA

(statement, ottobre e dicembre 2003)

- la paroxetina non dovrebbe essere usata al di sotto dei 18 anni
- l'efficacia e il profilo rischi/benefici sono superiori solo per la fluoxetina

FDA

(talk paper, 2003; Public Health Advisory, 2003; marzo 2004; Statement 2004; Public Advisory Health 2004; News 2004)

- è possibile un aumento del rischio suicidiario in bambini e adolescenti in trattamento con antidepressivi per un DDM
- il rischio suicidiario è maggiore nei primi mesi di trattamento
- tutti i farmaci antidepressivi devono essere usati con cautela in età pediatrica
- sono necessari controlli clinici ravvicinati, avvisando i pazienti e loro familiari del rischio correlato all'utilizzo di questi farmaci
- l'efficacia è dimostrata solo per la fluoxetina, approvata per il trattamento dei disturbi depressivi nella fascia di età 7-17 anni

EMEA – AIFA

Ministero della Salute BIF (2003)

Comunicato (Dicembre 2004)

Ministero della Salute Dichiarazione Pubblica (Aprile 2005)

Press Release (Giugno 2006)

- il profilo rischi-benefici per la paroxetina resta positivo nel trattamento dei disturbi depressivi negli adulti; i risultati di trials clinici condotti su bambini e adolescenti per ottenere l'estensione delle indicazioni terapeutiche al trattamento della depressione in queste fasce di età non hanno dimostrato l'efficacia della paroxetina rispetto al placebo e hanno altresì evidenziato un maggior rischio di comportamenti autolesivi e suicidari nel gruppo trattato con paroxetina rispetto al placebo
- il rapporto rischi-benefici della paroxetina nel trattamento dei disturbi depressivi nei bambini non è favorevole e raccomanda che i farmaci contenenti paroxetina non siano utilizzati per il trattamento della depressione nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni
- le case farmaceutiche sono invitate a segnalare, nel foglietto informativo dei farmaci, il rischio di comportamenti suicidari nei bambini e negli adolescenti
- la valutazione sull'utilizzo nei bambini e negli adolescenti degli SSRI e SNRI (atomoxetina, citalopram, duloxetina, escitaloproam, fluoxetina, fluvoxamina, mianserina, milnacepram, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina, venlafaxina) ha evidenziato che il comportamento correlato al suicidio (tentativi di suicidi e ideazione suicidaria) e/o comportamenti correlati, quali autolesionismo, labilità emotiva e ostilità (prevalentemente comportamento aggressivo, oppositivo e rabbia) sono stati osservati nelle sperimentazioni cliniche più frequentemente in bambini e adolescenti trattati con questi antidepressivi, rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo

EMA – AIFA

Ministero della Salute BIF (2003)

Comunicato (Dicembre 2004)

Ministero della Salute Dichiarazione Pubblica (Aprile 2005)

Press Release (Giugno 2006)

- la maggior parte degli SSRI e SNRI è approvata nell'Unione Europea per il trattamento della depressione e dell'ansia negli adulti, ma nessuno di essi è autorizzato in nessuno degli stati membri, per il trattamento nei bambini o negli adolescenti
- questi farmaci non dovrebbero essere impiegati nei bambini e negli adolescenti, salvo per le indicazioni approvate, a causa dei rischi di comportamenti suicidari e di ostilità. Tuttavia, si riconosce che a volte i medici possano prendere la decisione, basata sulla necessità clinica individuale di un singolo bambino o adolescente, di utilizzare questi farmaci per il trattamento della depressione o dell'ansia
- il Comitato Scientifico dell'EMA raccomanda che, in tali casi, i pazienti devono essere monitorati attentamente per individuare il manifestarsi di comportamenti suicidari, autolesionismo o ostilità, in modo particolare all'inizio del trattamento
- il trattamento non deve essere interrotto dal paziente o dai genitori senza prima aver ricevuto una consulenza da parte del medico curante, a causa del rischio che si verificano sintomi di astinenza, come capogiro, problemi del sonno e ansia, se l'interruzione del trattamento è improvvisa
- quando si interrompe il trattamento, si raccomanda di ridurre gradualmente la dose nel corso di settimane o mesi
- i pazienti o i genitori che siano preoccupati in merito all'utilizzo del trattamento sono invitati a rivolgersi al medico curante alla prima occasione disponibile per discutere le alternative terapeutiche e l'assistenza necessaria

- l'EMA ha raccomandato di estendere le indicazioni della fluoxetina, includendo il trattamento di bambini oltre gli 8 anni affetti da depressione moderata o severa, in associazione alla terapia psicologica, in pazienti non responsivi al trattamento psicologico dopo 4-6 sessioni, dal momento che i benefici superano i rischi potenziali; la dose iniziale dovrebbe essere di 10 mg/die, può essere incrementata sino a 20 mg/die dopo 1-2 settimane; se non si ottengono benefici clinici dopo 9 settimane, sarà necessaria una rivalutazione terapeutica; i pazienti in trattamento con fluoxetina devono essere attentamente monitorati dai medici e dai parenti per i comportamenti suicidari, soprattutto all'inizio del trattamento

AACAP 2004

APA 2004

- i benefici degli SSRI nel trattamento della depressione superano i loro rischi
- lo stato attuale delle ricerche indica la depressione stessa come fattore causale del rischio suicidario
- il rischio di non trattare la depressione, pertanto, è superiore al rischio suicidario
- il rischio sarebbe elevato nelle prime fasi del trattamento e può essere monitorato mediante controlli ravvicinati e un coinvolgimento del paziente e dei familiari o eventualmente mediante ospedalizzazione nei casi più gravi
- i black-box stabiliti dalla FDA non hanno una significatività derivata dalla ricerca e dalla pratica clinica, pertanto confondono i pazienti e i loro familiari, limitano l'accesso a trattamenti "necessari, appropriati ed efficaci" e spingono i pediatri e i medici di medicina generale ad essere più riluttanti sull'utilizzo di farmaci che possono invece essere utili nella pratica clinica
- i farmaci antidepressivi sono e continueranno ad essere una importante e valida parte del trattamento integrato

16 LIMITI ATTUALI SUL TRATTAMENTO E NUOVE PROSPETTIVE

Queste Linee Guida si basano sulle evidenze scientifiche disponibili e sulle esperienze cliniche individuali degli autori, nonostante alcuni limiti che saranno discussi. Relativamente al trattamento, occorre considerare che:

- Sono pochi gli studi sull'efficacia dei vari trattamenti psicoterapeutici in età evolutiva.
- Gli studi farmacologici sono effettuati su piccoli campioni spesso non rappresentativi, con ampio range di età; necessitano, pertanto studi su campioni più rappresentativi su specifiche dimensioni cliniche.
- Non è noto il valore da attribuire agli studi non pubblicati (reports a convegni nazionali e internazionali, esperienze cliniche individuali).
- Sono pochi gli studi che comparano l'efficacia dei trattamenti psicoterapeutici e farmacologici.
- I dati sugli effetti collaterali sono spesso discordanti.
- Occorre utilizzare strumenti per valutare l'efficacia dei vari trattamenti che siano adattati alla fenomenologia depressiva nelle varie fasce di età.
- Sono scarsi i dati su lunghi outcomes.
- Vanno studiati i fattori che influenzano il trattamento: quadro clinico (dimensione clinica, gravità, durata, comorbidità), fattori genetici, età, decorso.
- Vanno ricercati i fattori predittivi di recidiva e cronicizzazione.
- La realtà sanitaria italiana non è ancora così adeguata per garantire una rete operativa tra i vari livelli di assistenza.

Attualmente sono in corso quattro grossi studi sponsorizzati dal National Institute of Mental Health:

- Studio TORDA (Treatment of Resistant Depression in Adolescents): ha il fine di stabilire come meglio trattare adolescenti con depressione che è "resistente" al primo SSRI. I partecipanti riceveranno uno di altri tre farmaci, sia da soli, sia in associazione con la terapia cognitivo-comportamentale.
- Studio TASA (Treatment of Adolescent Suicide Attempters): i pazienti riceveranno antidepressivi e terapia cognitivo-comportamentale, sia da soli sia in associazione.

- Studio TADS a lungo termine: valuterà gli effetti a lungo termine dei vari tipi di trattamento.
- Studio CAPTN (Child and Adolescent Psychiatry Trials Network): valuterà la sicurezza e l'efficacia a lungo termine degli SSRI.

***C- LINEE GUIDA
DIAGNOSTICHE***

1 DIAGNOSI DEL PROFILO DEL RISCHIO DEPRESSIVO

1.1 DIAGNOSI DEL PROFILO DEL RISCHIO DEPRESSIVO: CONSIDERAZIONI GENERALI

I disturbi depressivi possono esordire a qualunque età e, in età evolutiva, possono manifestarsi in modo diverso nelle varie fasce di età. Peraltro, possono presentarsi sia in modo immediatamente conclamato sia con iniziali sintomi subdoli comuni ad altre psicopatologie e in diversi ambiti: famiglia, scuola, amici.

Nonostante una attenta valutazione neuropsichica possa permettere di fare una diagnosi precoce, tuttavia, molto spesso i disturbi depressivi restano misconosciuti o sono diagnosticati tardivamente, con gravi conseguenze ai fini della presa in carico e della risposta al trattamento.

Le necessità imposte dalla specialistica ambulatoriale (PLS-MMG), in ordine ai tempi ristretti per la visita e agli obiettivi rivolti principalmente al benessere fisico, rendono difficoltoso il riconoscimento di situazioni psicopatologiche che necessitano, al contrario, di osservazioni più prolungate rivolte alla psiche. Inoltre, la scuola e altre istituzioni che sono a contatto con bambini/adolescenti possono essere i primi a constatare un cambiamento nel funzionamento dell'individuo.

Alla luce di questi dati, il Gruppo di Lavoro ha elaborato una serie di raccomandazioni pratiche per individuare gli indicatori di rischio depressivo, sensibilizzare al riconoscimento di questi indicatori, formulare una ipotesi sul profilo del rischio e fare un invio tempestivo e mirato per il singolo caso.

1.2 DIAGNOSI DEL PROFILO DEL RISCHIO DEPRESSIVO: RACCOMANDAZIONI

1a raccomandazione

(GLGD)

Indicatori di rischio depressivo, neurobiologici, ambientali e individuali, possono essere:

- Familiarità per disturbi dell'umore
- Familiarità per altri disturbi psicopatologici
- Pregressi episodi di disturbi dell'umore
- Comorbidità (incluso difficoltà di apprendimento, abuso di alcool o sostanze)
- Malattie croniche

- Eventi di vita negativi pregressi o attuali (es. conflitti familiari, abuso fisico o sessuale o emotivo)
- Deprivazione socio-ambientale (isolamento sociale, condizione di immigrazione, istituzionalizzazione, estrema povertà, etc)
- Essere vittima di episodi di bullismo
- Disadattamento scolastico
- Sentimenti depressivi (bassa autostima, sensazione di bassa auto-efficienza, inadeguatezza, pessimismo, perdita di speranza, etc)

2a raccomandazione

(GLGD)

Alcuni sintomi che compaiono precocemente possono essere considerati segni di allarme, quali:

- Tristezza, irritabilità
- Apatia, rallentamento
- Scarsa comunicazione verbale
- Scarsa mimica facciale
- Scarso contatto visivo
- Appiattimento degli affetti
- Scarsa (eccessiva) quantità di movimento
- Disturbo del sonno/appetito
- Lamentele somatiche
- Scarso interesse nel gioco
- Tendenza all'evitamento sociale
- Aggressività
- Pianto frequente e immotivato
- Difficoltà scolastiche

Ai fini della sorveglianza dello sviluppo è necessario un riconoscimento precoce di questi segni di allarme.

3a raccomandazione

(GLGD)

Il Gruppo di Lavoro ha individuato un costellazione di “sintomi-sentimenti”, la cui fenomenologia varia in rapporto all'età (Allegato B). E' ragionevole che i vari operatori

che sono a contatto con bambini/adolescenti, in rapporto alla presenza di uno o più di questi “sintomi-sentimenti”, effettuino un invio al neuropsichiatra infantile, il quale valuterà il rischio depressivo o avvierà il percorso diagnostico finalizzato alla presa in carico.

4a raccomandazione

(GLGD)

Diagnosi del profilo del rischio (Flow Chart). Quando un bambino/adolescente è esposto ad un evento di vita avverso, come lutto, divorzio o separazione dei genitori, insuccessi scolastici, esperienze gravemente spiacevoli, e sono presenti uno o più sintomi/sentimenti depressivi, il neuropsichiatra infantile deve valutare il rischio depressivo correlato all'evento, considerando la presenza degli indicatori di rischio. Se non vi sono altri indicatori di rischio depressivo e i sintomi sono lievi, di breve durata e non determinano interferenza funzionale, basta assicurarsi che il bambino/adolescente abbia la possibilità di un supporto empatico e di una disponibilità all'ascolto, monitorando nel tempo. Se sono presenti altri indicatori di rischio depressivo o i sintomi persistono, aumentano di intensità o determinano interferenza funzionale, il neuropsichiatra infantile dovrà avviare il percorso diagnostico ai fini della presa in carico.

2 DIAGNOSI DEL DISTURBO DEPRESSIVO

2.1 DIAGNOSI DEL DISTURBO DEPRESSIVO: CONSIDERAZIONI GENERALI

La diagnosi è un processo articolato di interventi, che deve basarsi non solo sulla valutazione del sintomo depressivo (in termini di fenomenologia, intensità e durata), ma più in generale sulla valutazione globale del profilo emozionale del soggetto portatore del sintomo, del suo livello di funzionamento e della qualità delle relazioni che intercorrono con le figure del suo ambiente significativo. Pertanto, il processo diagnostico deve comprendere la valutazione dei processi trasformativi in atto nel bambino e nel suo ambiente, per integrare nella diagnosi gli indicatori prognostici.

In questa ottica la diagnosi si sovrappone alla presa in carico; infatti, l'assessment è un unico percorso che comprende tre fasi strettamente collegate tra loro:

1. diagnosi e prognosi
2. piano del trattamento
3. follow-up.

La diagnosi, ai fini del piano di trattamento, può essere formulata alla fine di un percorso diagnostico che dovrebbe prevedere più livelli, durante i quali è necessario che lo specialista stabilisca una relazione di fiducia con il paziente e la famiglia, il cui consenso e la cui cooperazione sono necessari ai fini della comprensione sia del problema sia degli interventi psicoeducativi e terapeutici da adottare. Infatti, quando si sospetti un disturbo depressivo in età evolutiva, bisogna sempre tener presente le seguenti possibilità:

- a) il bambino (in età prescolare) non ha raggiunto un adeguato sviluppo linguistico che lo renda capace di comunicare i suoi stati d'animo;
- b) il bambini e gli adolescenti depressi sono spesso irritabili e poco collaboranti e, pertanto, è possibile che non riferiscano alcun sintomo;
- c) il bambino (in età scolare) o l'adolescente presentano una buona consapevolezza del proprio stato depressivo, per cui rappresentano una fonte attendibile nel riferire la propria sintomatologia.

Chi è accanto al bambino depresso si accorge che si sta comportando in modo atipico o che il bambino sembra avere un eccessivo carico emotivo, inoltre ha una maggiore percezione anche dei parametri temporali.

La diagnosi, formulata alla fine del percorso diagnostico, dovrà comprendere anche un programma di intervento individualizzato, secondo le indicazioni delle Linee Guida Terapeutiche.

2.2 DIAGNOSI DEL DISTURBO DEPRESSIVO: RACCOMANDAZIONI

5a raccomandazione

(Standard Minimo. Forza dell'evidenza: forte; forza della raccomandazione: forte)

I disturbi depressivi rappresentano disturbi ben definiti e comuni in età evolutiva. Possono essere cronici o ricorrenti, determinano una compromissione significativa del funzionamento adattivo, sociale e cognitivo, sono associati a morbilità e mortalità elevate. Pertanto, è necessario un riconoscimento precoce dei primi segni, sintomi e sentimenti depressivi da parte di familiari, scuola, pediatri, medici di medicina generale e operatori sociali, i quali devono richiedere un'attenzione immediata degli specialisti neuropsichiatri infantili, ai fini della presa in carico (Servizi e Unità Operative di neuropsichiatria infantile).

6a raccomandazione

(Linea Guida Clinica. Forza dell'evidenza: buona; forza della raccomandazione: buona)

Poiché, allo stato attuale, non esistono markers biologici specifici per i disturbi depressivi, la diagnosi è clinica e dimensionale, anche se i criteri diagnostici utilizzati nella pratica clinica (classificazione Zero to Three Revised per la fascia di età tra 0-3 anni e DSM-IV-TR o ICD-10 per le età successive) sono categoriali. In assenza di altre patologie associate, nessun altro test strumentale od ematochimico è routinariamente indicato per la diagnosi dei disturbi depressivi.

7a raccomandazione

(GLGD)

La diagnosi deve basarsi su una valutazione accurata condotta da una equipe, nell'ambito della quale il ruolo del neuropsichiatra infantile è centrale, poiché ha la funzione di integrare tutte le informazioni ottenute nei vari livelli del percorso. Il neuropsichiatra infantile deve conoscere la storia naturale del disturbo e le sue modalità espressive nelle varie fasi evolutive, essere in grado di riconoscere il rischio di sviluppare il disturbo, il disturbo conclamato, gli altri disturbi che possono associarsi o che richiedono una diagnosi differenziale. L'equipe nel suo complesso deve essere in grado di valutare, attraverso gli strumenti diagnostici disponibili, le risorse individuali, familiari e ambientali del singolo caso.

8a raccomandazione

(GLGD)

Il percorso diagnostico deve essere olistico, considerare la fenomenologia prevalente in ogni fascia di età, portare alla definizione delle caratteristiche del disturbo depressivo:

- Sintomi cardine del disturbo
- Età di esordio
- Durata
- Precedente decorso (1° episodio, cronicità)
- Grado di compromissione funzionale (funzionamento familiare, scolastico, con i pari)
- Gravità.

Inoltre, deve permettere di evidenziare:

- Comorbidità psicopatologica e medica generale
- Fattori di rischio individuali e familiari
- Qualità delle relazioni interpersonali
- Disponibilità delle risorse familiari, sociali e ambientali
- Rischio suicidario (comportamenti autolesivi, ideazione suicidaria, pianificazione, tentativi di suicidio, accessibilità a strumenti per il suicidio)
- Presenza di sintomi psicotici
- Esclusione di un Disturbo Bipolare e di un Disturbo Depressivo dovuto ad una condizione medica o ad assunzione di sostanze
- Prognosi.

9a raccomandazione

(GLGD)

I livelli del percorso diagnostico devono comprendere:

- Raccolta di informazioni
- Esame medico
- Esame neuropsichico

10a raccomandazione

(GLGD)

La raccolta di informazioni anamnestiche da fonti multiple, ovvero componenti il nucleo familiare, paziente e, se possibile, anche altre eventuali figure di riferimento (nonni, insegnanti, amici, assistenti sociali, etc) deve permettere di delineare:

- **Storia familiare**. Occorre acquisire informazioni sulla eventuale presenza di patologie sia neuropsichiatriche sia mediche generali nel gentilizio, in particolare ricercare la presenza di casi di depressione unipolare o bipolare. E' importante fare un quadro del background ambientale: livello socio-culturale, qualità delle relazioni e modalità interattive intra ed extrafamiliari, situazioni acute o croniche di stress (divorzi, abbandoni, lutti, abuso, maltrattamenti, etc), contesto sociale.
- **Storia fisiologica**. E' necessario avere informazioni relative a: gravidanza, parto, sviluppo psicomotorio, scolarizzazione (adattamento, rendimento), socializzazione, interessi, hobbies.
- **Storia medica**. Bisogna indagare dapprima sulla presenza eventuale di disturbi dell'umore o di altri disturbi neuropsichiatrici pregressi (stabilire per ogni episodio frequenza e durata), quindi approfondire la sintomatologia attuale. In particolare, per ottenere un quadro completo della sintomatologia è fondamentale valutare, oltre ai sintomi e sentimenti depressivi riferiti dal paziente, anche i "sintomi esternalizzati", ossia i segni di depressione, osservati e riferiti dai genitori o da altri: disturbi dell'alimentazione e/o variazioni del peso corporeo, alterazioni del ritmo sonno-veglia, dello sviluppo e della motricità, riduzione delle attività ludiche, difficoltà di socializzazione, disturbi del comportamento, cali nel rendimento scolastico, riduzione degli interessi, condotte antisociali, abuso di alcool, droghe, farmaci, comportamenti autolesivi, tentativi di suicidio. E' opportuno valutare la presenza di umore irritabile e di fluttuazioni del tono dell'umore in diversi contesti (ad. es. un adolescente può essere irritabile a casa e amichevole con i pari) e, in particolare, valutare come si sente il paziente quando è solo e non è sottoposto a specifiche richieste (es. fare un compito o un lavoro). Qualora emerga un calo del rendimento scolastico, può essere utile visionare le pagelle e i quaderni passati per accertare variazioni nel rendimento. Nella raccolta delle informazioni sui sintomi cardine occorre definire anche il timing, ovvero epoca di esordio e durata, l'entità della sintomatologia e, soprattutto, l'eventuale compromissione della "funzionalità" del soggetto nei vari ambiti (familiare, scolastico, sociale e lavorativo per gli adolescenti già inseriti nel mondo del lavoro).

11a raccomandazione

(Standard Minimo. Forza dell'evidenza: forte; forza della raccomandazione: forte)

La valutazione del bambino-adolescente deve sempre comprendere l'esame medico generale e neurologico, che hanno il fine di identificare e/o ad escludere condizioni mediche, acute o croniche, che possono orientare la diagnosi differenziale, rappresentare un quadro in comorbidità o influenzare il decorso del disturbo depressivo. Occorre valutare la presenza di difficoltà sul piano neuromotorio e neuropsicologico, per le implicazioni emotive ad esse correlate.

12a raccomandazione

(GLGD)

L'esame neuropsichico si identifica in un processo di "conoscenza" globale del paziente. Le procedure di valutazione varieranno in rapporto all'età e al livello di sviluppo; avverranno mediante colloqui e una serie di osservazioni non strutturate e, successivamente, strutturate.

- Colloquio. Nell'ambito di un setting empatico, il colloquio è mirato a valutare le risorse affettive, le aree di fragilità, le modalità di interazione, le competenze cognitive e neuropsicologiche, lo stile psicomotorio, le capacità di adattamento. Nell'esame neuropsichico vanno attentamente ricercati i sentimenti (tristezza, inadeguatezza, autosvalutazione, senso di colpa) e i sintomi depressivi "internalizzati" (apatia, affaticabilità, perdita d'energia, ridotta concentrazione). Nel colloquio può emergere la tendenza a negare, sminuire o dare giustificazioni ai sintomi. Può essere utile far emergere nel colloquio la tristezza, anche quando non viene riferita (ad. Es. dire al bambino che sembra stia per piangere).
- Sedute non strutturate. Osservazione libera del comportamento e del gioco spontanei, la produzione grafica, gli scritti.
- Sedute strutturate. In questo ambito gli strumenti di valutazione che si possono utilizzare possono essere di carattere generale o specifiche per i disturbi depressivi e comprendono interviste, rating scales e scale per la valutazione del funzionamento psicosociale. Tra le interviste, lo strumento di ausilio più utile nella pratica clinica ai fini diagnostici è la K-SADS. Inoltre, in base ad altre problematiche emergenti nei singoli casi può essere necessario valutare il livello cognitivo, mediante tests di livello (WIPPSI, WISC.R, WAIS, LEITER) e/o gli apprendimenti, mediante prove specifiche (prove MT, di Cornoldi, di Sartori). A

seconda delle fasce di età, si possono somministrare vari reattivi proiettivi (Rorschach, Test della famiglia, Favole della Duss, C.A.T., T.A.T.).

13a raccomandazione

(GLGD)

Occorre offrire al paziente (soprattutto adolescente) la possibilità di discutere da soli con il paziente sull'eventuale uso di alcool, droghe, farmaci. Inoltre, poiché è difficile che vengano riferiti spontaneamente, è importante chiedere "direttamente" ai pazienti e ai familiari su: presenza di comportamenti autolesivi o di ideazione suicidaria, abuso di alcool o di sostanza, esperienze di abuso o maltrattamento. Si dovrebbe offrire a ogni bambino e adolescente l'opportunità di discutere di questi argomenti in privato.

14a raccomandazione

(GLGD)

La diagnosi dovrà contenere tutte le implicazioni per il trattamento, comprendendo tutti quei fattori che possono avere un impatto negativo sull'efficacia dei trattamenti, quali depressione o altre psicopatologie nei familiari, altre problematiche associate.

***D- LINEE GUIDA
TERAPEUTICHE***

1 IL TRATTAMENTO

1.1 IL TRATTAMENTO: CONSIDERAZIONI GENERALI

Occorre fare delle considerazioni sul perché i Disturbi Depressivi necessitano di un trattamento. I disturbi dell'umore in età evolutiva sono disturbi di lunga durata, non si autolimitano, hanno un impatto negativo multidimensionale sulla qualità della vita, causano una significativa compromissione funzionale e sociale (alterando le relazioni familiari e sociali, le performances scolastiche) e influiscono negativamente sullo sviluppo neuropsichico successivo e sulla salute in generale. Senza un adeguato trattamento, le conseguenze della depressione sono estremamente serie: il 20-60% presenterà un secondo episodio depressivo entro due anni, oltre ad avere un aumentato rischio per altre psicopatologie; il 40-80% dei soggetti depressi sperimenterà pensieri suicidari; il 35% tenterà il suicidio; il 2-5% morirà per un suicidio completato entro 10-20 anni dall'episodio iniziale (Tab 9).

Quando i sintomi sono molto lievi e non compromettono significativamente il funzionamento globale, le risorse temperamentali del soggetto sono sufficienti nel consentire di far fronte alla spinta depressiva, le condizioni ambientali sono particolarmente favorevoli ed esistono i presupposti per una buona compliance ed un adeguato monitoraggio medico, è legittima una strategia di vigile attesa. In effetti, un intervento di sostegno "empatico", con "ascolto attivo" al soggetto ed alla famiglia, può determinare un chiaro miglioramento o una risoluzione del quadro in bambini ed adolescenti con quadri di lieve entità.

In tutti gli altri casi è necessario un trattamento.

Gli obiettivi del trattamento sono:

- ridurre i sintomi depressivi
- trattare le comorbidità
- prevenire le ricadute
- prevenire la cronicizzazione
- prevenire le complicanze
- migliorare l'adattamento sociale e funzionale

E' fin troppo evidente che tutti questi obiettivi non possono essere conseguiti con un singolo intervento, ma devono prevedere un complesso articolato di interventi, nell'ambito di un Progetto Terapeutico Integrato, che possano fornire una risposta alla pluralità delle esigenze che vengono a crearsi in relazione alla complessità del disturbo.

In termini operativi, il Progetto Terapeutico Integrato deve prevedere:

- Interventi di carattere generale
- Interventi specifici

Gli interventi di carattere generale prevedono il coinvolgimento della famiglia nel Progetto Terapeutico Integrato e comprendono:

- Counseling
- Trattamento psicoeducativo

Gli interventi specifici includono una serie di proposte terapeutiche, rappresentate da:

- Psicoterapia
- Psicofarmacologia

La scelta del tipo di intervento dipenderà essenzialmente da due variabili: l'età del soggetto e la severità del quadro clinico. Questi fattori, oltre a determinare la scelta del tipo di intervento, definiscono, all'interno di ciascun intervento, le modalità migliori per la sua realizzazione.

In riferimento alla variabile "età", occorre considerare che:

- *Nella fascia di età inferiore agli 8 anni:*

I genitori rappresentano gli interlocutori privilegiati per la realizzazione del progetto terapeutico. Gli interventi rivolti agli spazi significativi del bambino assumono un ruolo particolarmente importante. La psicoterapia deve assumere connotazioni specificatamente rispondenti al livello di sviluppo. Il ricorso ai farmaci individuati come specifici per la depressione è impraticabile.

- *Nella fascia compresa tra gli 8 e i 12 anni:*

Le scelte terapeutiche devono tener conto di una serie di variabili, definibili attraverso un bilancio funzionale esaustivo della severità del disturbo, del suo grado di interferenza sul funzionamento generale del soggetto e delle caratteristiche dell'ecosistema.

- *Nella fascia di età superiore ai 12 anni:*

L'interlocutore privilegiato per la realizzazione del progetto è direttamente il soggetto. Il coinvolgimento dei genitori, comunque importante, deve essere demandato possibilmente ad un operatore diverso da quello che si pone come punto di riferimento per il soggetto. La psicoterapia deve assumere connotazioni specificatamente rispondenti al livello di sviluppo. Il ricorso ai farmaci si prospetta come una concreta risorsa, quando adeguatamente gestita nell'ambito del Progetto Terapeutico Integrato.

In riferimento alla variabile “gravità”, occorre considerare che:

- I principali sistemi classificativi esprimono la severità del disturbo in maniera quantitativa (DSM-IV-TR, APA 2000b) o semiquantitativa (ICD-10, WHO 1992). Questa prospettiva lascia poco spazio alla considerazione dell’impatto che un certo numero di sintomi può avere su un determinato bambino, in una determinata fase del suo percorso evolutivo, in un determinato contesto ambientale.
- Il clinico, nella formulazione di un giudizio di gravità, può aiutarsi con i criteri forniti dal sistema di classificazione, ma deve tenere conto della assoluta individualità di ciascun soggetto, valutando gli elementi che emergono dal bilancio funzionale completo ed esaustivo.

1.2 IL TRATTAMENTO: RACCOMANDAZIONI

1a raccomandazione

(Standard Minimo. Forza dell’evidenza: buona; forza della raccomandazione: forte)

I neuropsichiatri infantili coinvolti nella diagnosi-trattamento-gestione dei disturbi depressivi devono riconoscere la natura cronica del disturbo. Pertanto, devono prendere in carico il paziente e la famiglia, realizzare un Progetto Terapeutico Integrato, adattato al singolo caso individuale, pianificando, insieme alla famiglia, le strategie terapeutiche più opportune. E’ importante considerare tutte le risorse intra ed interpersonali di cui possono disporre il paziente e la famiglia, al fine di inserire nel piano di trattamento anche altre misure.

2a raccomandazione

(Linea Guida Clinica. Forza dell’evidenza: buona; forza della raccomandazione: buona)

Gli interventi di carattere generale sono sempre necessari e preliminari nello stabilire una adeguata alleanza terapeutica ed una buona compliance ad ogni forma di trattamento. Tali interventi, se tempestivi, possono determinare una regressione della sintomatologia, soprattutto nei casi lievi. In una parte dei casi la regressione della sintomatologia sarà stabile, in altri casi invece si avrà, entro un periodo di tempo variabile, la ricomparsa dei sintomi e sarà, pertanto, necessario intraprendere interventi specifici.

3a raccomandazione

(GLGD)

I neuropsichiatri infantili coinvolti nella diagnosi-trattamento-gestione dei disturbi depressivi, nell'ambito degli interventi di carattere generale, dovrebbero stabilire una relazione di fiducia, che sia di supporto e scambio collaborativo, sia con i pazienti sia con le famiglie o con altri care-givers, garantire una informazione che sia appropriata all'età ed al livello cognitivo e culturale su:

- caratteristiche del disturbo depressivo
- opzioni terapeutiche disponibili, razionale dei trattamenti, durata del trattamento

Vanno date anche informazioni su igiene di vita, relativamente ai ritmi del sonno, dell'alimentazione e dell'attività fisica.

Occorre, inoltre, stimolare i genitori ad una rilettura critica delle fasi di sviluppo del paziente, delle sue modalità reattive prevalenti e delle sue esperienze di vita, delle dinamiche intrafamiliari, degli aspetti caratterizzanti gli abituali atteggiamenti pedagogici e dei criteri che hanno dettato le scelte di vita per il soggetto.

4a raccomandazione

(Standard Minimo. Forza dell'evidenza: forte; forza della raccomandazione: forte)

Il trattamento specifico di prima scelta nel trattamento dei Disturbi Depressivi nei bambini e adolescenti è la psicoterapia, individuale e/o familiare, che deve essere effettuata da operatori professionalmente formati, esperti in questo tipo di intervento in età evolutiva. Gli indirizzi varieranno in base sia alle necessità individuali e familiari sia alle disponibilità territoriali. La valutazione di efficacia della psicoterapia sarà effettuata dopo almeno 4-6 sedute o dopo 2-3 mesi.

5a raccomandazione

(Standard Minimo. Forza dell'evidenza: forte; forza della raccomandazione: forte)

Disturbi depressivi non adeguatamente trattati hanno maggiore possibilità di cronicizzare; inoltre, gli effetti immediati sulla qualità della vita del bambino o dell'adolescente possono determinare, in età evolutiva, una interferenza sullo sviluppo neuropsichico successivo e sulla crescita in generale. Pertanto, nel caso di resistenza/indisponibilità alla psicoterapia e nei casi di depressione moderata/grave con sintomatologia intensa, rischio suicidario, forme ricorrenti o croniche, grave comorbidità, depressione psicotica, fattori di rischio psicosociali persistenti, psicopatologie familiari, va valutata l'opportunità di iniziare una terapia combinata: psicoterapia + trattamento farmacologico.

6a raccomandazione

(Line Guida Clinica. Forza dell'evidenza: buona; forza della raccomandazione: buona)

Gli antidepressivi dovrebbero essere usati nei bambini e negli adolescenti con depressione in associazione con la psicoterapia. Qualora esistessero le condizioni per una indisponibilità alla psicoterapia, i farmaci possono essere utilizzati da soli. Occorre informare il paziente e i familiari su:

- tempi di evidenziazione dell'effetto clinico
- possibili effetti collaterali, differenziando quelli che possono esordire precocemente e hanno carattere di transitorietà da quelli più gravi, in particolare l'ipo/mania.
- necessità di assumere correttamente la terapia farmacologia
- necessità di non sospenderla bruscamente e senza autorizzazione del medico
- stato delle autorizzazioni.

7a raccomandazione

(Standard Minimo. Forza dell'evidenza: forte; forza della raccomandazione: forte)

Gli SSRI sembrano dimostrare di avere una efficacia maggiore rispetto al placebo nel trattamento della depressione in bambini e adolescenti e, pertanto, sono gli antidepressivi di prima scelta nel trattamento della depressione in questa fascia di età. La fluoxetina rappresenta il farmaco di prima scelta, la sertralina e il citalopram rappresentano farmaci di seconda scelta.

8a raccomandazione

(Standard Minimo. Forza dell'evidenza: forte; forza della raccomandazione: forte)

I TCA (particolarmente desimipramina e imipramina) non dovrebbero essere mai usati nei bambini e negli adolescenti in considerazione della assenza di efficacia documentata da studi controllati, della scarsa tollerabilità, della potenziale cardiotoxicità, della letalità in overdose, della possibilità di morte improvvisa e della disponibilità di trattamenti più sicuri e più facili da monitorare. Anche la paroxetina e la venlafaxina non dovrebbero essere utilizzati in età evolutiva, a causa di un aumentato rischio suicidario.

9a raccomandazione

(Standard Minimo. Forza dell'evidenza: forte; forza della raccomandazione: forte)

Pensieri di morte e rischio suicidario rappresentano sintomi chiave del DDM, sono tipicamente presenti prima di iniziare il trattamento e rappresentano sintomi target del trattamento, possono persistere finché non si verifica una significativa remissione della sintomatologia depressiva. Pertanto, in tutti i casi è necessaria una supervisione ravvicinata (circa ogni settimana nel primo mese), basandosi sulle necessità individuali di pazienti ad alto rischio, al fine di: sostenere la compliance (che può ridursi per una assenza iniziale di miglioramento), evidenziare lo stato mentale del paziente, l'efficacia, eventuali effetti collaterali, ma anche un peggioramento dei sintomi, o l'emergere di ideazioni suicidarie o di ostilità. E' necessario avvertire il paziente e i familiari di porre attenzione ad un eventuale peggioramento dei sintomi, alla comparsa di comportamenti suicidari (ideazione, tentativi, autoaggressività) o ad inusuali modifiche comportamentali (autolesionismo, ostilità). La possibilità di insorgenza di rischio suicidario deve essere valutata sia dal medico che controlla la farmacoterapia sia da coloro che seguono il paziente in psicoterapia. Nel follow up è necessario allertare i familiari anche della possibilità di esordio di sintomi ipo/maniacali.

10a raccomandazione

(GLGD)

Occorre sostenere la cura di eventuali psicopatologie in familiari, favorendo l'invio ad altri operatori. Vanno modificate le situazioni a rischio di maltrattamenti/abuso.

2 STRATEGIE DEL TRATTAMENTO: ALGORITMO DECISIONALE

11a raccomandazione

(GLGD)

Le strategie del trattamento sono applicabili diversamente in base alla gravità e per fasce di età, secondo un modello a fasi.

LA DEPRESSIONE LIEVE

Tutte le fasce di età.

PRIMA FASE

Per la depressione lieve una *prima fase* dovrà prevedere un intervento di counseling o psicoeducativo, che coinvolga il bambino-adolescente e la famiglia, con monitoraggio ravvicinato nelle settimane successive, prendendo contatti con i familiari quando vengono saltati gli appuntamenti. Nel caso di una regressione della sintomatologia, potrà essere mantenuto tale monitoraggio nei mesi successivi, per valutare l'eventuale ricomparsa dei sintomi.

SECONDA FASE

Qualora la sintomatologia persista dopo quattro settimane, tutti i pazienti che continuano a presentare una depressione lieve, senza significative comorbidità e segni di ideazione suicidaria, dovrebbero seguire la *seconda fase*, che prevede un intervento psicoterapeutico, effettuato da personale con un adeguato training nella psicoterapia in età evolutiva. Dopo due-tre mesi (4-6 sedute), potrà essere rivalutato il quadro clinico.

Nel caso di buona risposta, il trattamento psicoterapeutico sarà proseguito secondo le indicazioni fornite nella tattica del trattamento: fase di continuazione.

In caso di risposta insoddisfacente al trattamento previsto nelle prime due fasi per la depressione lieve (circa 1/3 dei casi), dovrebbero essere rivalutati la diagnosi e le possibili comorbidità, eventuali fattori di mantenimento nel contesto familiare e sociale, il trattamento psicoterapeutico. Dovrebbero essere messi in atto provvedimenti derivanti da questa valutazione (es. interventi familiari, scolastici, sociali, modifiche del trattamento psicoterapeutico, ecc). Solo dopo questi ulteriori interventi, in presenza di un significativo impatto funzionale, potranno essere seguite le indicazioni della terza fase per la depressione moderata/grave.

LA DEPRESSIONE MODERATA E GRAVE

Tutte le fasce di età.

PRIMA FASE

Come nella depressione lieve.

SECONDA FASE

Come nella depressione lieve.

Dagli 8 anni.

TERZA FASE

Nel caso di resistenza/indisponibilità alla psicoterapia e nei casi di depressione moderata/grave con sintomatologia intensa, rischio suicidario, forme ricorrenti o croniche, grave comorbidità, depressione psicotica, fattori di rischio psicosociali persistenti, psicopatologie familiari, va valutata l'opportunità di iniziare una terapia combinata: psicoterapia + trattamento farmacologico con fluoxetina, secondo le indicazioni fornite nella tattica del trattamento: fase acuta. Questa evenienza deve essere presa in considerazione anche per le depressioni lievi che persistano, nonostante gli interventi previsti nella prima e nella seconda fase.

QUARTA FASE

Nel caso in cui la risposta clinica risulti insoddisfacente, prima di passare alla *quarta fase* occorre rivalutare la diagnosi, considerare ulteriori possibili cause mediche generali che sostengano il quadro clinico, valutare la presenza di comorbidità, di condizioni familiari e/o socio-ambientali avverse, considerare l'eventualità di una psicoterapia inadeguata. Qualora tali condizioni non risultino significative, sarà modificata la terapia farmacologica, passando ad altri farmaci (sertralina, citalopram), secondo le indicazioni fornite nella tattica del trattamento: fase acuta. Nel caso di una ulteriore resistenza al trattamento e/o nel sospetto di una depressione bipolare (per caratteristiche cliniche o familiarità), è necessaria l'associazione con un farmaco stabilizzante dell'umore (litio, acido valproico) e, nel caso di depressione psicotica, occorre l'aggiunta di un antipsicotico atipico.

3 TATTICA DEL TRATTAMENTO

12a raccomandazione

(GLGD)

Nel caso in cui si decida di ricorrere alla terapia farmacologica, vanno tenute presenti le seguenti indicazioni.

FASE ACUTA

- Il *farmaco di prima scelta* è la fluoxetina. L'inizio della terapia antidepressiva dovrebbe avvenire con dosaggi bassi in modo da minimizzare gli effetti indesiderati. Un possibile schema in bambini prepuberi (dagli 8 anni di età) è quello di iniziare con 5 mg/die di fluoxetina. Negli adolescenti le dosi iniziali possono essere di 10 mg di fluoxetina. Gli aumenti della posologia, per raggiungere la dose bersaglio, per una prima valutazione (10-20 mg per fluoxetina), non dovrebbero essere effettuati prima di 5-7 giorni. I dosaggi non dovrebbero superare i 20 mg nei soggetti prepuberi e 40-60 mg negli adolescenti (a seconda di peso ed età). Possono essere usate dosi inferiori per soggetti di basso peso e dosi più alte per soggetti di peso maggiore o se la priorità è una rapida risposta clinica.

Perché si possa parlare di possibile risposta al farmaco è necessario attendere almeno 3-4 settimane in pazienti con risposta scarsa o nulla, 6 settimane in pazienti con risposta parziale. In questi appuntamenti è utile il ricorso a strumenti standardizzati di diagnosi (interviste, rating scales etero ed autovalutative, strumenti di valutazione globale del cambiamento) per evitare, nei limiti del possibile, valutazioni imprecise. Se, dopo tale periodo, non vi è alcuna risposta occorre cambiare il trattamento.

Se, nel corso del trattamento, compaiono effetti collaterali, è necessario ridurre il dosaggio; se gli effetti indesiderati permangono e sono relativamente invalidanti, è necessario passare ad un altro farmaco.

- Il *trattamento di seconda scelta* è rappresentato dalla sertralina o dal citalopram. Questi farmaci possono essere utilizzati solo quando siano accertate le seguenti condizioni:
- depressione grave o con sintomi seri (perdita di peso, rischio suicidario alto)
 - fallimento degli interventi precedenti

- presenza, nella rivalutazione diagnostica, di altri fattori che possono sottendere la depressione e la resistenza al trattamento (es. altre diagnosi: depressione bipolare, abuso di sostanze, etc).

La dose iniziale dovrebbe essere per la sertralina 25 mg nei bambini e 50 mg negli adolescenti, per il citalopram 10 mg nei bambini e 20 mg negli adolescenti, gradualmente aumentata entro 2-4 settimane se clinicamente necessario. I dosaggi non dovrebbero superare per la sertralina i 125-150 mg nei soggetti prepuberi e i 200 mg negli adolescenti, per il citalopram i 20 mg nei soggetti prepuberi e i 40 mg negli adolescenti. Possono essere usate dosi inferiori per soggetti di basso peso e dosi più alte per soggetti di peso maggiore o se la priorità è una rapida risposta clinica.

FASE DI CONTINUAZIONE.

Se c'è risposta al trattamento effettuato nella fase acuta, occorre passare alla fase di continuazione, che ha il fine di prevenire le riacutizzazioni e le recidive. Dopo che si è ottenuta la remissione dei sintomi (definita come assenza di sintomi o presenza di meno di due sintomi e pieno funzionamento per almeno 8 settimane), la fase di continuazione dovrebbe durare per 6-12 mesi, a seconda della gravità della sintomatologia basale e della rapidità della risposta al trattamento, e dovrebbe comprendere sedute di psicoterapia e controlli clinici. Le sedute di psicoterapia dovranno essere programmate ad intervalli variabili in base alle necessità individuali e all'outcome del disturbo depressivo. I controlli clinici dovrebbero comprendere un colloquio orientato sui sentimenti e sintomi depressivi e sulla verifica dei meccanismi di difesa e delle strategie utilizzate per superare la fase depressiva, con un monitoraggio clinico di almeno un controllo ogni 1-2 mesi (più frequente in caso dell'emergere di ideazione suicidaria). Il farmaco, quando utilizzato, dovrebbe essere assunto al dosaggio usato per la fase acuta. In tale fase, una riduzione del dosaggio, a meno che non esistano significativi effetti collaterali, espone il paziente ad un rischio significativo di ricadute. Al termine del periodo di continuazione, potrà essere iniziata la sospensione, con una riduzione del farmaco non più rapida di $\frac{1}{4}$ di dose alla settimana, ma preferibilmente dilazionata nel corso di 6-12 settimane. La riduzione potrà essere più rapida nei pazienti che usano fluoxetina, data la lunga emivita di questo farmaco. E' importante ricordare che una sindrome da sospensione può simulare i sintomi di un disturbo depressivo-ansioso, e quindi essere interpretata come una ricomparsa dei sintomi iniziali, con conseguente ripristino della terapia, mentre è esclusivamente conseguenza di una cattiva gestione della riduzione del farmaco. I pazienti ed i genitori dovranno

comunque essere informati circa la possibilità di un riemergere della sintomatologia (ricaduta), in particolare nei primi 8 mesi dopo la sospensione. In questa fase il paziente dovrebbe essere visto ogni 2-4 mesi. Dopo una piena remissione i controlli clinici (farmacologici e psicologici) devono essere effettuati per un anno, con una frequenza stabilita in base al caso individuale. Se, al termine di questo periodo, la remissione persiste, il paziente può essere dimesso. Soprattutto nei soggetti a rischio di recidiva occorre sensibilizzare il paziente, la famiglia e gli altri operatori sul precoce riconoscimento dei sintomi di malattia.

Se si ha una ricorrenza del disturbo depressivo dovrà essere reimpostata la terapia con il farmaco precedentemente risultato efficace.

Nei casi di depressione ricorrente o ad alto rischio di ricaduta (es. individui che hanno già sperimentato due o più ricadute, quelli con sintomi sublinici o esposti a multipli fattori di rischio), occorre effettuare controlli clinici per almeno due anni dopo la remissione, con una frequenza stabilita in base al caso individuale. Se, al termine di questo periodo, la remissione persiste, il paziente può essere dimesso.

In caso di ripetuti episodi depressivi può essere prevista una terapia farmacologica per tempi più lunghi, a dosaggio pieno, associata a sedute di psicoterapia e ad adeguato supporto sociale.

***E- LINEE GUIDA
GESTIONALI***

1 LA GESTIONE: CONSIDERAZIONI GENERALI

1.1 LA GESTIONE: LE UNITA' ORGANIZZATIVE OSPEDALIERE E TERRITORIALI DI NEUROPSICHIATRIA DELL'INFANZIA E DELL'ADOLESCENZA

Nell'ambito dei provvedimenti di carattere generale, le prime indicazioni riguardano l'organizzazione e la metodologia delle Unità Organizzative Ospedaliere e Territoriali, dove operano i Neuropsichiatri Infantili.

Le Unità Organizzative Ospedaliere e Territoriali di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (NPIA) preposte alla formulazione del Progetto Terapeutico Integrato devono essere le stesse in cui viene effettuata la diagnosi oppure devono integrarsi con le Unità dove è stata effettuata la diagnosi .

La metodologia adottata dagli operatori deve essere guidata dalla necessità di creare un rapporto empatico con il soggetto e la famiglia, che permetta loro di percepire la reale disponibilità all'ascolto ed alla cura. In questa prospettiva, va considerato che la diagnosi e la terapia non sono mai due momenti separati. La continuità fra il processo diagnostico e la realizzazione del progetto terapeutico integrato si manifesta nella misura in cui già le prime fasi del processo di conoscenza (diagnosi) rappresentano momenti con alta valenza terapeutica e nel contempo tutte le fasi del processo terapeutico rappresentano momenti di costante approfondimento della conoscenza del soggetto e della sua famiglia. Pertanto, la diagnosi e il trattamento si identificano con la gestione, vale a dire con la Presa in Carico Globale del bambino e della famiglia.

Il processo diagnostico e la formulazione del Progetto Terapeutico Integrato devono prevedere un lavoro di équipe, mediante l'apporto di operatori con competenze diversificate che possano approfondire (in fase diagnostica) e lavorare (in fase terapeutica) sui diversi aspetti del problema.

Considerando che il Progetto Terapeutico Integrato deve prevedere anche interventi rivolti all'ambiente significativo del bambino occorre identificare la rete sociale del soggetto e della famiglia, individuando le risorse loro accessibili nel territorio di appartenenza.

1.2 LA GESTIONE: LA RETE OPERATIVA

Prevedere ed individuare una pluralità di interventi, spesso di natura molto differente, comporta la necessità di garantire una adeguata integrazione degli stessi, sia in una prospettiva sincronica che in una prospettiva diacronica. In termini sincronici, è necessario prevedere il coinvolgimento di servizi ed agenzie sparse sul territorio, integrandole in una rete funzionalmente collegata, al fine di garantire una azione coordinata e sinergica per un soggetto che può anche avere esigenze diversificate, ma che è unico nella sua inscindibile unità somatopsichica. In termini diacronici, l'integrazione degli interventi è tesa a rispondere ad esigenze che mutano nel tempo: cambia il bambino, cambiano le caratteristiche del sistema familiare, cambiano le circostanze esterne. La presa in carico, pertanto, deve ri-articolarsi in un complesso di interventi rispondenti alle nuove e mutate esigenze.

Una rete operativa di servizi ben articolata è necessaria non solo a garantire l'implementazione di provvedimenti sociali, ma soprattutto ad integrare in maniera funzionale le prestazioni che Le Unità Organizzative Ospedaliere e Territoriali di NPIA non riescono direttamente a fornire.

Una rete operativa di servizi ben articolata permette, infine, di mettere in atto una serie di interventi preventivi su popolazioni a rischio.

La figura centrale della rete operativa è il Neuropsichiatra Infantile, che è responsabile della diagnosi e del piano di trattamento ed ha la funzione di coordinare gli operatori dei vari livelli di intervento.

I familiari, gli insegnanti e tutti coloro che sono a contatto con bambini/adolescenti, dovrebbero essere sensibilizzati sulla possibilità che un bambino/adolescente possa sviluppare un disturbo depressivo, soprattutto in risposta ad un evento indesiderato. Pertanto, dovrebbero riferire al PLS/MMG di qualsiasi cambiamento rispetto al funzionamento solito.

I PLS/MMG, rispettivamente, seguono il bambino nel suo sviluppo e conoscono il contesto familiare e socio-ambientale in cui cresce; pertanto, possono effettuare una sorveglianza dello sviluppo, riconoscendo, in riferimento ai disturbi depressivi, i soggetti a rischio, decidendo quando fare un invio al neuropsichiatra infantile, gestendo eventuali resistenze da parte dei genitori, secondarie a pregiudizi culturali.

Gli psicoterapeuti esperti in psicoterapia in età evolutiva dovrebbero effettuare la psicoterapia.

2 LA GESTIONE: RACCOMANDAZIONI

1a raccomandazione

(GLGD)

La gestione di un disturbo depressivo può essere articolata nell'ambito di una rete operativa che prevede tre livelli di intervento, con una serie di azioni rivolte a e gestite con le figure dell'ambiente significativo, con diverse figure professionali che hanno diversi ruoli, ma che dovrebbero cooperare, avendo come obiettivo comune, la salute psichica del bambino. Pertanto, occorre identificare la rete sociale del paziente, specificando le modalità con cui la rete opererà e collaborerà con il neuropsichiatra infantile. Il *I Livello* è rappresentato da PLS, MMG, psicologi, operatori scolastici e sociali, familiari. Il *II Livello* è rappresentato dalla equipe coordinata dal Neuropsichiatra Infantile che opera nelle Unità Organizzative Territoriali o in regime ambulatoriale o di day-hospital nell'ambito delle Unità Organizzative Ospedaliere. Il *III Livello* è rappresentato dalla equipe coordinata dal Neuropsichiatra Infantile che opera esclusivamente nelle Unità Organizzative Ospedaliere.

2a raccomandazione

(GLGD)

L'ambiente del trattamento dovrebbe privilegiare un contesto ambulatoriale o in day-hospital. L'ospedalizzazione è necessaria in presenza di tipologie patologiche particolarmente gravi.

3a raccomandazione

(GLGD)

Il *I livello* dovrebbe:

- conoscere gli indicatori di rischio depressivo
- riconoscere i segni di allarme
- inviare allo specialista di II-III livello quando si osserva un cambiamento nel funzionamento, soprattutto in risposta ad un evento indesiderato
- inviare allo specialista di II-III livello un bambino/adolescente che è stato affetto da un disturbo depressivo e inizia a mostrare i segni di una recidiva.

La gestione può pertanto, rimanere al *I livello* nei seguenti casi:

- Presenza di alcuni segni di allarme in assenza di indicatori di rischio depressivo
- Presenza di uno o più indicatori di rischio depressivo in assenza di segni di allarme

4a raccomandazione

(GLGD)

Il *II livello* dovrebbe:

- fare la diagnosi del profilo del rischio depressivo
- fare la diagnosi di disturbo depressivo
- realizzare e attuare il Progetto Terapeutico Integrato

La gestione può pertanto, rimanere al *II livello* nei seguenti casi:

- Depressione lieve
- Depressione moderata o grave, in assenza di alto rischio suicidario, sintomi psicotici, grave comorbidità
- Follow up della Depressione moderata o grave

5a raccomandazione

(GLGD)

La gestione dovrebbe essere di competenza del *III livello* nei seguenti casi:

- Depressione moderata o grave con alto rischio suicidario, sintomi psicotici, grave comorbidità
- Tentativo di suicidio in atto
- Incuria per la propria persona significativa e persistente (ad es. scarsa igiene personale o significativa iporessia che potrebbero essere dannose per la salute fisica).
- Necessità di stretta supervisione

F- BIBLIOGRAFIA

- 1) Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH et al (2003) Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23.2. *Am J Hum Genet* 73(6):1271-1281.
- 2) Achenbach TM, Rescorla LA (2001) Manual for ASEBA school-age forms and profile. Burlington: University of Vermont.
- 3) Akiskal HS (1995) Developmental pathways to bipolarity: are juvenile-onset depressions prebipolar? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34:754-763.
- 4) AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) (1999) Evidence report on treatment of depression: newer pharmacotherapies. San Antonio Evidence-Based Practice Center. Washington, DC, AHCPR, Evidence-Based Practice Center. AHCPR pub. No. 99-E014.
- 5) Allen-Meares P, Colarossi L, Oyserman D et al (2003) Assessing depression in childhood and adolescence: a guide for social work practice. *Child Adolesc Social Work J* 20(1):5-20.
- 6) Alpert JE, Fava M, Uebelacker LA et al (1999) Patterns of axis I comorbidity in early-onset versus late-onset major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 46:202-210.
- 7) Ambrosini PJ, Wagner KD, Biederman J et al. (1999) Multicenter open-label sertraline study in adolescent outpatients with major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38:566-572.
- 8) American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (1997) Practice Parameters for the assessment and treatment of children and adolescent with bipolar disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(1):138-157.
- 9) American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (1998) Practice Parameters for the assessment and treatment of children and adolescent with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37(10):63-83.

- 10) American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (2004) Statement from the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry for the Food and Drug Administration Joint Meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and the Pediatric Subcommittee of the Anti-infective Drugs Advisory Committee on child and adolescent suicidality and anti-depressant drugs (2 february 2004). www.aacap.org/Announcements/antidepressants.htm . February.
- 11) American Psychiatric Association (1987) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed. Rev). Washington, DC: Author.
- 12) American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders. Fourth Edition. (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington, DC.
- 13) American Psychiatric Association (APA) (2000a) Practice Guidelines for the Treatment of patients with major depressive disorder, revision.
- 14) American Psychiatric Association (2000b) Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders. Fourth Edition. Text Revision. (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association, Washington, DC.
- 15) American Psychiatric Association (APA) (2002) Practice Guidelines for the treatment of psychiatric disorders-Compendium 2002 Quick Reference.
- 16) American Psychiatric Association News Release (2004) APA responds to FDA's new warning on antidepressant. Available at: http://www.psych.org/news_room?press_releases/04-55apaonfdablackboxwarning.pdf. October 14.
- 17) Angold A (1989) Structured assessment of psychopathology in children and adolescents. In C. Thompson (Eds), The instruments of psychiatric research. Chichester England: Wiley 271-304.

- 18) Angold A, Rutter M (1992) Effects of age and pubertal status on depression in a large clinical sample. *Develop Psychopathol* 4:5-28.
- 19) Angold A, Costello EJ (1993) Depressive comorbidity in children and adolescents: empirical, theoretical and methodological issues. *Am J Psychiatry* 150:1779-1791.
- 20) Angold A, Costello EJ (1995) The epidemiology of depression in child and adolescent. In: *The depressed child and adolescent: developmental and clinical perspectives*. Jan Goodyer (eds). Cambridge University Press.
- 21) Angold A, Prendergast M, Cox A et al (1995a) The Child and adolescent Psychiatric assessment (CAPA) *Psychological Medicine* 25:739-753.
- 22) Angold A, Costello EJ, Messer SC et al (1995b) Development of a short questionnaire for use in epidemiological studies of depression in children and adolescents. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 5:237-249.
- 23) Aschauer HN (1999) Dysthymia: a chronic illness and its treatment. *Wien Med Wochenschr* 149(18):503-510.
- 24) Beardslee WR, Keller MB, Seifer R et al (1996) Prediction of adolescent affective disorder: effects of prior parental affective disorders and child psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:279-288.
- 25) Berard R, Fong R, Carpenter DJ (2006) An international, multicenter, placebo-controlled trial of paroxetine in adolescents with major depressive disorder *16(1-2):59-75*.
- 26) Bhalla US, Iyengar R (1999) Emergent properties of networks of biological signaling pathways *Science* 283:381-387.

- 27) Bhangoo RK, Dell ML, Towbin K et al (2003) Clinical correlates of episodicity in juvenile mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13(4):507-514.
- 28) Biederman J, Faraone S, Mick E et al (1996) Child Behavior Checklist findings further support comorbidity between ADHD and major depression in a referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35(6):734-742.
- 29) Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE et al (1996a) Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:1427-1439.
- 30) Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE et al (1996b) Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:1575-1583.
- 31) Birmaher B, Brent DA, Benson RS (1998) Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorder. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:1234-1238.
- 32) Birmaher B, Brent DA, Kolko D et al (2000) Clinical outcome after short-term psychotherapy for adolescents with major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57:29-36.
- 33) Birmaher B, Arbelaez C, Brent D (2002) Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 11(3):619-637.
- 34) Birmaher B, Williamson DE, Dahl RE et al (2004) Clinical presentation and course of depression in youth: does onset in childhood differ from onset in adolescent?. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43(1):63-70.

- 35) Blomhoff S, Haug TT, Helltrom H et al (2001) Randomized controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalized social phobia. *Br J Psychiatry* 179:23-30.
- 36) Blumberg HP, Kaufman J, Martin A (2003) Amygdala and hippocampal volume ratios associated with severity of anxiety in pediatric major depression. *J child adolesc Psychopharmacol* 13:65-73.
- 37) Bonati M, Clavenna A (2005) The epidemiology of psychotropic drug use in children and adolescents. *Int Rev Psychiatry* 17(3):181-188.
- 38) Bourne HR, Nicoll R (1993) Molecular machines integrate coincident synaptic signals. *Cell* 72:65-75.
- 39) Bostwick JM, Pankratz VS (2000) Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 157:1925-1932.
- 40) Braconnier A, Le Coent R, Cohen D (2003) Paroxetine versus clomipramine in adolescents with severe major depression: a double-blind, randomized, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42:22-29.
- 41) Brennan J (2003) The many faces of depression in children and adolescents. *Review of psychiatry. Aust N Z J Psychiatry* 37(5):630-631.
- 42) Brent DA, Ryan N, Dahl R et al (1995a) Early-onset mood disorder. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, New-York, pp. 1631-1642.
- 43) Brent DA (1995b) Risk factors for adolescent suicide and suicidal behavior: mental and substance abuse disorders, family environmental factors, and life stress. *Suicide Life Threat Behav* 25:52-63.

- 44) Brent DA, Holder D, Kolko D et al (1997) A clinical psychotherapy trial for adolescent depression comparing cognitive, family, and supportive treatments. *Arch Gen Psychiatry* 54, 887-895.
- 45) Brown ES, Rush AJ, McEwen BS (1999) hippocampal remodeling and damage by corticosteroids. Implications for mood disorder. *Neuropsychopharmacology* 21:474-484.
- 46) Bunney WE Jr, davis JM (1965) Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Arch Gen Psychiatry* 13:483-494.
- 47) Caetano SC, Fonseca M, Olvera RL et al (2005) Proton spectroscopy study of the left dorsolateral prefrontal cortex in pediatric depressed patients. *J Affect Disord* 384:321-326.
- 48) Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ et al (2001) Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. *Affect Disord* 67(1-3):241-255.
- 49) Carlson GA, Kashani JA (1988) Phenomenology of major depression from childhood through adulthood: analysis of three studies. *Am J Psychiatry* 145:1222-1225.
- 50) Carlson GA (2000) The challenge of diagnosing depression in childhood and adolescence. *Journal Affect Disord* 61:3-8.
- 51) Carlson GA, Youngstrom EA (2003) Clinical implications of pervasive manic symptoms in children. *Biol Psychiatry* 53(11):1050-1058.
- 52) Carlsten A, Waern M, Ekedahl A et al (2001) Antidepressant medication and suicide in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 10:525-530.
- 53) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301(5631):291-293.

- 54) Castren E (2005) Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 6:241-246.
- 55) Chan RTW, Rey JM, Hazell PL (2002) Clinical practice guidelines for depression in young people: are the treatment recommendations outdated? *MJA* 177:440-442.
- 56) Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM et al (2001) Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 15;50(4):260-5.
- 57) Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL (2005) Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression. *Child Psychol Psychiatry* 46(7):735-754.
- 58) Clarke GN, Hops H, Lewinshon PM et al (1992) Cognitive behavioral group treatment of adolescent depression: prediction of outcome *Behav Ther* 23:341-354.
- 59) Clarke GN, Hornbrook M, Lynch F et al (2001) A randomized trial of a group cognitive intervention for preventing depression in adolescent offspring of depressed parents. *Arch Gen Psychiatry* 58:1127-1134.
- 60) Clavenna A, Bonati M, Rossi E et al (2004) Increase in non evidence based use of antidepressants in children is cause for concern. *BMJ* 328:711-712.
- 61) Cooper PJ, Goodyer I (1993) A community study of depression in adolescent girls. I: Estimates of symptoms and syndrome prevalence. *Br J Psychiatry* 163:369-374.
- 62) Costello AJ, Angold A (1988) Scales to assess child and adolescent depression.: checklist, screens, and nets. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27:726-737.

- 63) Costello EJ, Pine DS, Hammen C et al (2002) Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry* 52:529-542.
- 64) Coyle JT, Duman RS (2003) Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron* 30:157-160.
- 65) Coyle JT, Schwarcz R (2000) Mind glue: implications of glial cell biology for psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 57:90-93.
- 66) Craney JL, Geller B (2003) A prepubertal and early adolescent bipolar disorder-I phenotype: review of phenomenology and longitudinal course. *Bipolar Disord* 5(4):243-256.
- 67) D'Aquila PS, Collu M, Gessa GI et al (2000) The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Eur J Pharmacol* 405:365-373.
- 68) Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF et al (1998) Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression. *Lancet*. 28;352(9142):1754-1755.
- 69) Drevets WC, Price JL, Simpson JR et al (1997) Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386:824-827.
- 70) Drevets WC, Gadde K, Krishnan R (1999) Neuroimaging studies of depression. In: *Neurobiology of mental illness*. Oxford Press, New York (eds. Charney, DS, Nester, EJ & Bunney BS) 1999:pp 394-418.
- 71) Drevets WC (2000) Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 48:813-829.
- 72) Dubini A, Mannheimer R, Pancheri P (2001) Depression in the community: results of the first Italian Survey, *Int Clinical Psychopharmacol* 16(1):49-53.

- 73) Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ (1997) a molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry 54:597-606.
- 74) Dwivedi Y, Rao JS, Rizavi HS et al (2003) Abnormal expression and functional characteristics of cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in postmortem brain of suicide subjects. Arch Gen Psychiatry 60(3):273-282.
- 75) Elliott GR, Smiga S (2003) Depression in the child and adolescent. Pediatr Clin N Am 50:1093-1106.
- 76) EMEA European Medicines Agency (2006) Comitato per I medicinali per uso umano (CHMP) Parere a seguito di un deferimento ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 12. Prozac e denominazioni associate. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/prozac/ProzacBackgroundInfo-it.pdf>.
- 77) Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA et al (1997a) Recurrence of major depressive disorder in hospitalized children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 36:785-792.
- 78) Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg AW et al (1997b) A double-blind, randomized, placebo controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. Arch Gen Psychiatry 54:1031-1037.
- 79) Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD et al. (2002a) Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo controlled, randomized clinical trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 41(1):1205-1215.
- 80) Emslie GJ, Findling RL, Rynn MA et al (2002b) Efficacy and safety of nefazodone in the treatment of adolescents in the treatment of adolescents with major depressive disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2002;12:299 (abstract).

- 81) Emslie GJ, Mayes TL, Laptook RS et al (2003) Predictors of response to treatment in children and adolescents with mood disorders. *Psychiatr clin North Am* 26(2):435-456.
- 82) Emslie GJ, Hughes CW, Farnum J et al (2004a) Increased response to pharmacotherapy in childhood MDD with flexible dose and extended treatment: a preliminary report. Poster presented at the 44th Annual Meeting of the NCDEU, Phoenix, Arizona. June 1-4.
- 83) Emslie GJ, Wagner KD, Kutcher S et al (2004c) Paroxetine treatment in children and adolescents with major depressive disorder. Poster presented at the 51st Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescents Psychiatry, Washington DC, USA, October 19-24.
- 84) Emslie GJ, Findling RL, Yeung P et al (2004d) Venlafaxine XR in pediatric patients with major depressive disorder. Poster presented at the 51st Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescents Psychiatry, Washington DC, USA, October 19-24.
- 85) Emslie GJ, Mayes TL, Ruberu M (2005) Continuation and maintenance of early-onset major depressive disorder. *Paediatr Drugs* 7(4):203-217.
- 86) Esser G, Schmidt H, Woerner W (1990) Epidemiology and course of psychiatric disorders in school-age children - Result of a longitudinal study. *J Child Psychol Psychiatry* 31:243-263.
- 87) Faravelli C, Guerrini degli Innocenti B, Aiazzi L et al. (1990) Epidemiology of mood disorders: A community survey in Florence. *J Affect Disord* 20(2): 135-141.
- 88) Fergusson DM, Lynsky MT, Horwood LJ (1996) Childhood sexual abuse and psychiatric disorder in young adulthood In: Prevalence of sexual abuse and

factors associated with sexual abuse. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:1355-1364

- 89) Ferro T, Carlson GA, Grayson P et al (1994) Depressive disorders: distinctions in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33, 664-670.
- 90) Flament MF, Cohen D, Choquet M et al (2001) Phenomenology, psychosocial correlates, and treatment seeking in major depression and dysthymia of adolescence. *J Am Acad child adolesc Psychiatry* 40(9):1070-1078.
- 91) Fleming JE, Offord DR (1990) Epidemiology of childhood depressive disorders: a critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29:571-580.
- 92) Fombonne E, Wostear G, Cooper V et al (2001a) The Maudsley lon-term follow-up of child and adoelscent depression. I. Psychiatric Outcomes in childhood. *Br J Psychiatry* 179:210-217.
- 93) Fombonne E, Wostear G, Cooper V et al (2001b) The Maudsley lon-term follow-up of child and adoelscent depression. II. Suicidality, criminality and social dysfunction in adulthood. *Br J Psychiatry* 179:218-223.
- 94) Fonagy P (2001) The human genome and the representational world: the role of early mother-infant interaction in creating an interpersonal interpretive mechanism. *Bull Menninger Clin* 65:427-428.
- 95) Food and Drug Administration (2003a) Reports of suicidality in pediatric patients being treated with antidepressant medications for major depressive disorder (MDD). FDA Talk Paper T03-70 (27 October 2003) (www.fda.gov/bbs/topics/ANSWER/2003/ANS01256.html).
- 96) Food and Drug Administration (2003b) Statement regarding the anti-depressant Paxil for pediatric population. FDA Talk Paper T03-43 (19 June 2003) (www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01230html).

- 97) Food and Drug Administration (2004a) Background information on the suicidality classification project. Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/classificationproject/htm>. March 22.
- 98) Food and Drug Administration (2004b) Dubitsky DM. Review and evaluation of clinical data: placebo-controlled antidepressant studies in pediatric patients. Washington DC, USA. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1-08-TAB06-Dubitsky-Review.pdf>.
- 99) Food and Drug Administration Statement (2004c) Statement on recommendations of the psychopharmacologic drugs and pediatric advisory committees. Available at: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01116.html>. September 16.
- 100) Food and Drug Administration (2004d) Joint meeting of the psychopharmacologic drugs advisory committee and pediatric advisory committee. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1.htm>(accessed 13-14 Sep 2004)
- 101) Food and Drug Administration News (2004e) FDA launches a multi-pronged strategy to strengthen safeguards for children treated with antidepressant medication. Available at: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01124.html>. October 15.
- 102) Food and Drug Administration Public Health Advisory (2004f) Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medication. Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressant/SSRIPHA200410.html>. October 15.

- 103) Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T et al (2004) Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 65(4):492-9.
- 104) Garcia DA, Marin RH, Perillo MA (2002) Stress-induced decrement in the plasticità of the physical properties of chick brain membranes. *Mol Membr Biol* 19(3):221-230.
- 105) Garland EJ, Baerg EA (2001) A motivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11:181-186.
- 106) Geller B, Fox LW, Clark KA (1994) Rate of predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6- to 12-year-old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33:461-468.
- 107) Geller B, Tillman R (2005) Prepubertal and early adolescent bipolar I disorder: review of diagnostic validation by Robins and Guze criteria. *J Clin Psychiatry* 66:21-28.
- 108) Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK et al (2005) The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 62: 1657-1672.
- 109) Goodman SH, Schwab-Stone M, Lahey BB et al (2000) Major depression and dysthymia in children and adolescents: discriminant validity and differential consequences in a community sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39(6):761-770
- 110) Goodyer IM, Herbert J, Secher S et al (1997a) Short term outcome of major depression: I. Comorbidity and severity at presentation as predictors of persistent disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(2):179-187.

- 111) Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A et al (1997b) Short term outcome of major depression: II. Life events, family dysfunction, and friendship difficulties as predictors of persistent disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(4):474-480.
- 112) Gould MS, Fisher P, Parides M et al (1996) Psychosocial risk factors of child and adolescent completed suicide. *Arch Gen Psychiatry* 53:1155-1162
- 113) Gray D, Moskos M, Keller T (2003) Utah youth suicide study new findings. American Association of Suicidology, Sante Fe, New Mexico.
- 114) Grunbaum JA, Kann L, Kinchen S et al (2003) Youth risk behavior surveillance—United States. *MMWR Surveill Summ* 53:1-96.
- 115) GSK Glaxosmithkline Clarifies availability of clinical trial data on paroxetine in adolescent and paediatric patients. http://www.gsk.com/press_archive/press2004/press_06102004.pdf.
- 116) Hallfors DD, Waller MW, Ford CA et al (2004) Adolescent depression and suicide risk: association with sex and rug behavior. *Am J Prev Med* 27:224-231.
- 117) Hammad TA (2005) Results of the analysis of suicidality in pediatric trials of newer antidepressants. Presentation at the FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Bethesda, MD. September 13, 2004. Available at: <http://www.fda.gov/dockets/ac/cdero4.html#PsychopharmacologicDrugs>.
Gennaio 5.
- 118) Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A et al (2002) Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*. 2002 Jul 19;297(5580):319.

- 119) Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE et al (2005) A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 62(2):146-152.
- 120) Harrington RC (1990) Depressive disorder in children and adolescents. *Br J Hosp Med* 43(2):108-112.
- 121) Harrington R, Whittaker J, Shoebridge P (1998a) Psychological treatment of depression in children and adolescents. A review of treatment research. *Br J Psychiatry* 173:291-298.
- 122) Harrington RC, Campbell H, Shoebridge P et al (1998b) Meta-analysis of CBT for depression in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:1005-1007.
- 123) Hazell P, O'Connell D, Heathcote D et al (2001) Tricyclics in child and adolescent depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3*. Update Software, Oxford.
- 124) Hazell P (2003) Depression in children and adolescents. *Evid Based Ment Health* 6(4):103-104
- 125) Healy D (2003) Lines of evidence on the risks of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychother Psychosom* 72(2):71-79.
- 126) Healy D, Whitaker C (2003) Antidepressant and suicide: risk-benefit conundrums. *J Psychiatry Neurosci* 28(5):331-337
- 127) Herjanic B & Reich W (1982) Development of a structured psychiatric interview for children: agreement between child and parent on individual symptoms. *Journal of Abnormal Child Psychology* 10:307-324.

- 128) Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F (1994) The combined dexamethasone/CRH test : a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatric disorder* 28:341-356.
- 129) Hirschfeld RM, Montgomery SA, Keller MB et al (2000) Social functioning in the depression: a review. *J Clin Psychiatry* 61:268-275.
- 130) Hjalmarsson L, Corcos M, Jeammet P (2005) Selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder in children and adolescents (ratio of benefits/risks) 31(3):309-316.
- 131) Hofstra MB, Van der Ende J, Verhulst FC (2000) Continuity and change of psychopathology from childhood and adulthood: a 14-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39(7):850-858.
- 132) Holmans P, Zhubenko GS, Crowe RR et al (2004) Genomewide significant linkage to recurrent, early-onset major depressive disorder on chromosome 15q. *Am J Hum Genet.* 2004 Jun;74(6):1154-1167.
- 133) Isacson G, Holmgren P, Ahlner J (2005) Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of suicide: a controlled forensic database study of 14857 suicides. *Acta Psychiatr Scand* 111:286-290.
- 134) Ivy AS, Rodriguez FG, Garcia C et al (2003) Noradrenergic and serotonergic blockade inhibits BDNF mRNA activation following exercise and antidepressant. *Pharmacol Biochem Behav* 75(1):81-88.
- 135) Jane-Llopis E, Hosman C, Jenkins R et al (2003) Predictors of efficacy in depression prevention programme. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 183:384-397
- 136) Jensen PS, Ryan ND, Prien R (1992) Psychopharmacology of child and adolescent major depression: present status and future directions. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2:31-45.

- 137) Judd LL, Akiskal HS, Maser JD et al (2000) A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arc Gen Psychiatry* 55:694-700.
- 138) Kalia M (2005) Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism* 54:24-27.
- 139) Kashani JH, Wesley DA, Beck NC et al (1997) Dysthymic disorder in clinically referred preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1426-1433.
- 140) Kaufman J, Martin A, King RA et al (2001) Are child-, adolescent-, and adult-onset depression one and the same disorder? *Biol Psychiatry* 49:980-1001.
- 141) Keller MB, Ryan ND, Strober M et al. (2001) Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:762-772.
- 142) Kessler RC, Avenevoli S, Ries Merikangas K (2001) Mood disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective. *Biol Psychiatry* 49:1002-1014.
- 143) Khan A, Khan S, Kolts R et al (2003) Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants and placebo: analysis of FDA reports. *J Fam Pract* 52(8):587-588.
- 144) Klein DN, Schwartz JE, Rose S et al (2000) Five-year course and outcome of dysthymic disorder: a prospective, naturalistic follow-up study. *Am J Psychiatry* 157(6):931-939.
- 145) Kovacs M (1992) Children's depression inventory manual. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems.

- 146) Kovacs M, Akiskal S, Gatsonis C et al (1994) Childhood-onset dysthymic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 51:365-374.
- 147) Kovacs M (1996) 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.
- 148) Kovacs M, Devlin B, Pollock M et al (1997a) A controlled family history study of childhood-onset depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 54:613-623.
- 149) Kovacs M, Obrosky DS, Gatsonis C et al (1997b) First episode of major depressive and dysthymic disorder in childhood: Clinical and sociodemographic factors in recovery. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:777-784.
- 150) Kutcher S (1997) The pharmacotherapy of adolescent depression. *J Child Psychol Psychiatry* 38:755-767.
- 151) Lagges AM, Dunn DW (2003) Depression in children and adolescents. *Neurol Clin* 21(4):953-960
- 152) Lapierre WD (2003) Suicidality with selective serotonin reuptake inhibitors: valid claim? *J Psychiatry Neurosci* 28(5):340-347.
- 153) Lesch KP, Mossner R (2006) Inactivation of 5HT transport in mice: modeling altered 5HT homeostasis implicated in emotional dysfunction, affective disorders, and somatic syndromes. *Handb Exp Pharmacol.* 175:417-456
- 154) Levi G, Sogos C (1997) Depressive disorder in pre-adolescence: comorbidity or different clinical subtypes? (a pharmacological contribution). *Isr J Psychiatry Relat Sci* 34(3):187-194.

- 155) Levi G, Sogos C, Mazzei E et al (2001) Depressive disorder in preschool children: patterns of affective organization. *Child Psychiat Hum Develop* 32(1):55-69.
- 156) Lewinsohn PM, Hops H, Roberts RE et al (1993a) Adolescent psychopathology: I: Prevalence and incidence of depression and other DSM III-R disorders in high school students. *J Abnorm Psychol* 102:133-144.
- 157) Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR (1993b). Psychosocial characteristic of adolescents with a history of suicide attempt. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32:60-68.
- 158) Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR (1995) Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Accad Child Adolesc Psychiatry* 34(4):454-463.
- 159) Lewinsohn PM, Clarke GN (1999) Psychosocial treatments for adolescent depression. *Clin Psychol Rev* 19:329-342.
- 160) Lewinshon PM, Klein DN, Seeley JR (2000) Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. *Bipolar Disord.* 2(32):281-293.
- 161) Lieb R, Isensee B, Hofler M et al (2002) Parental depression amd depression in offspring: evidence for familial characteristics and subtypes? *J Psychiatr Res* 36:237-246.
- 162) Logan DE, King CA (2002) Parental identification of depression and mental health service use among depressed adolescents. *J Am Acad Chil Adolesc Psychiatry* 41(33):296-304.

- 163) Luby JL, Heffelfinger AK, Mrakotsky C et al (2002) Preschool major depressive disorder (MDD): preliminary validation for developmentally modified DSM-IV criteria. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41:928-937.
- 164) Luby JL, Heffelfinger AK, Mrakotsky C et al (2003) The clinical picture of depression in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42:340-348.
- 165) Luby JL, Mrakotsky C, Heffelfinger AK et al (2004a) Characteristic of depressed preschoolers with and without anhedonia: evidence for a melancholic depressed subtype in young children. *Am J Psychiatry* 161(11):1998-2004.
- 166) Luby JL, Heffelfinger AK, Koenig-McNaught AL et al (2004b) The preschool feelings checklist: a brief and sensitive screening measure for depression in young children. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 43(6):708-717.
- 167) Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J et al (1998) A registry-based twin study of depression in men. *Arch Gen Psychiatry*. 55(5):468-472.
- 168) Mackin P, Watson S, Ferrier N (2006) Neurobiologia della depressione: cortisolo, fattore neurotrofico cerebro-derivato (BDNF) e le loro interazioni. *Depress: Mind Body* 2(1):11-18.
- 169) Maier W, Schwab S, Rietschel M (2000) Genetics of affective disorders. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (eds) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp. 243-266.
- 170) Malberg JE, Schechter LE (2005) Increasing hippocampal neurogenesis: a novel mechanism for antidepressant drugs. *Curr Pharm Des* 11(2):145-155.
- 171) Mancinelli I, Ceciarelli L, Comparelli A et al. (2001) Suicide in adolescents in Italy. *Can J Psychiatry* 46(9):862.

- 172) Mandoki MW, Tapia MR, Tapia Maet al (1997) Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol Bull* 33(1):149-54.
- 173) Manji HK, Drevets WC, Charney DS (2001) The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 7:541-547.
- 174) March J, Silva A, Petrycki S et al (2004) Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 292(7):807-820.
- 175) Margari L, Perniola T, Masi G et al (2004) Linee Guida Diagnostiche-Terapeutiche-Gestionali sui Disturbi Depressivi in età evolutiva (<http://www.arespuglia.it/upload/Linee/Guida/depressione/infantile.doc>).
- 176) Masi G, Marcheschi M, Pfanner P (1997) Paroxetine in mentally retarded adolescents with depression: an open label study. *Journal of Intellectual Disabilities Research* 41:268-272.
- 177) Masi G, Favilla L, Mucci M et al (2001) Depressive symptoms in children and adolescents with dysthymic disorder. *Psychopathology* 34(1):29-35.
- 178) Masi G, Perugi G, Toni C et al (2004) Obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: focus on children and adolescents. *J Affective Disord* 78 (3):175-183.
- 179) Masi G (2005) Prepubertal bipolar disorder: available pharmacological treatment options. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 6(4):547-560.
- 180) McCellan JM, Werry JS (2003) Evidence-based treatments in child and adolescent psychiatry: an inventory. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42(12):1388-1400.

- 181) Merry S, McDowell H, Hetrick B et al (2004) Psychological and/or educational interventions for the prevention of depression in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 1:CD003380.
- 182) MHRA Medicine and Healthcare products Regulatory Agency (2003) website: <http://www.mhra.gov.uk/news/2003.htm>
- 183) Michael KD, Crowley SL (2002) How effective are treatments for child and adolescents with depression? A meta-analytic review. Clin Psychol Rev 2(2):247-269.
- 184) Milin R, Simeon J, Spent W (1999) Double-blind study of paroxetine in adolescents with unipolar major depression. Presented at the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry and Canadian Academy of Child Psychiatry Joint Annual Meeting, USA, Chicago. October.
- 185) Ministero della Salute Agenzia Italiana del farmaco (2003). Nuove informazioni sulla sicurezza delle specialità medicinali contenenti paroxetina nel trattamento della malattia depressiva nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni. BIF 5-6/2003:207.
- 186) Ministero della Salute Agenzia Italiana del farmaco Dichiarazione Pubblica (2004). Efficacia e sicurezza degli antidepressivi nei bambini e negli adolescenti. BIF 2/2004: 83-88.
- 187) Ministero della Salute Agenzia Italiana del farmaco Dichiarazione Pubblica (2005). Efficacia e sicurezza degli antidepressivi nei bambini e negli adolescenti. BIF 2/2005:76.
- 188) Moynihan R (2004) FDA Advisory panel calls for suicide warnings over new antidepressant (2004) BMJ 328:303

- 189) Mufson L, Dorta KP, Wickramaratne P et al (2004a). A randomized effectiveness trial of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 61(6):577-584.
- 190) Mufson L, Gallagher T, Dorta KP et al (2004b) A group adaptation of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Am J Psychother* 58:220-237.
- 191) Muller MJ, Dragicevic A, Fric M et al (2003) Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: how does it work under clinical conditions? *Pharmacopsychiatry* 36(3):98-104.
- 192) Murphy BE (1991) Steroids and depression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 38(5):537-559.
- 193) Nardi DA, Barrett S (2005) Potential effects of antidepressant agents on the growth and development of children and adolescents. *J Psychosocial Nursing* 43(1):22-35.
- 194) National Health and Medical Research Council. Depression in young people: clinical practice guidelines. Canberra: Australian Government Publishing Service, 1997.
- 195) National Institute for Clinical Excellence (2005) Depression in children and young people: identification and management in primary, community and secondary care. <http://pdf.giofil.it/circopdf/nr500.pdf>.
- 196) National Institute of Mental Health (1970) CGI: Clinical Global Impressions. In: Guy W, Bonato RR, eds. *Manual for the ECDEU Assessment Battery*. 2. Rev ed. Chevy Chase, Md: National Institute of Mental Health.
- 197) National Institute of Mental Health (NIMH) (2000) Depression in children and adolescents. NIH publication No. 00-4744 (www.nimh.nih.gov/publicat/depchildresfact.cfm) (accessed september 2000).

- 198) Nemeroff CB, Vale WW (2005) The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. *J Clin Psychiatry* 66:5-13.
- 199) Neuman RJ, Geller B, Rice JP et al (1997) Increased incidence and earlier onset of mood disorders among relatives of prepubertal versus adult probands. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:466-473.
- 200) Nobile M, Cataldo GM, Marino C et al (2003) Diagnosis and treatment of dysthymia in children and adolescents. *CNS Drugs* 17(13):927-946.
- 201) Nomura Y, Wickramaratne PJ, Warner V et al (2002) Family discord, parental depression and psychopathology in offspring: ten-year follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41(4):402-409.
- 202) Ohberg A, Vuori E, Klaukka T et al (1998) Antidepressant and suicide mortality *J Affect Disord* 50:225-233.
- 203) Olfson M, Shaffer D, Marcus SC et al (2003) Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 60:978-982.
- 204) OMS - Organizzazione Mondiale della Sanità (2004) World Health Organization Priorità Medicines for Europe and the World.
- 205) Orvaschel H, Walls-Allis G, Ye W (1988) Psychopathology in children of parents with recurrent depression. *J Abnorm Psychol* 16:17-28.
- 206) Park RJ, Goodyer IM (2000) Clinical guidelines for depressive disorders in childhood and adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 9(3):47-61.
- 207) Pelkonen M, Marttunen M (2003) Child and adolescent suicide: epidemiology, risk factors, and approaches to prevention. *Paediatr Drugs* 5:243-265.

- 208) Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM et al (2005) 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 8(6):828-834.
- 209) Pine DS (2002) Treating children and adolescents with serotonin reuptake inhibitors: how long is appropriate? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 12:189-203.
- 210) Poli P, Sbrana B, Marcheschi M et al (2003) Self reported depressive symptoms in a school sample of Italian children and adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev* 33, 209-226.
- 211) Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH et al (2000) Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 23(5):587-90.
- 212) Poznanski EO, & Mokros HB (1979) A depression rating scale for children. *Pediatrics* 64:442-450
- 213) Poznanski EO, & Mokros HB (1999) Children depression rating scale revised (CDRS-R). Los Angeles: Western Psychological Services.
- 214) Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG) (2002) Manuale metodologico su come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica.
- 215) Purper-Ouakil D, Michel G, Mouren-Simeoni MC (2002) Vulnerability to depression in children and adolescents: update and perspectives. *Encephale* 28(3):234-240
- 216) Puig-Antich J & Chambers W (1978) The schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (Kiddie-SADS). New York: New York State Psychiatric Institute.

- 217) Ramchandani P (2004) Treatment of major depressive disorder in children and adolescents. Most selective serotonin reuptake inhibitors are no longer recommended. *BMJ* 328:3-4.
- 218) Rao M, Weissman A, Martin JA et al (1993) Childhood depression and risk of suicide: a preliminary report of a longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32(1):21-27.
- 219) Rao U, Ryan ND, Birmaher B et al (1995) Unipolar depression in adolescents: clinical outcome in adulthood . *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34(5):566-578.
- 220) Rao U, Hammen C, Daley S (1999) Continuity of depression during the transition to adulthood: a 5-year longitudinal study of young women. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38(7):908-915.
- 221) Reich W (2000) Diagnostic interview for children and adolescents (DICA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:59-66.
- 222) Reinecke MA, Ryan NE, DuBois DL (1998) Cognitive-behavioral therapy of depression and depressive symptoms during adolescence: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:26-34.
- 223) Renaud J, Axelson D, Birmaher B (1999) A risk-benefit assessment of pharmacotherapies for clinical depression in children and adolescents. *Drug Saf* 20(1):59-75
- 224) Research Diagnostic Criteria for Infants and Preschool Children: the process and empirical support. Task force on Research Diagnostic Criteria: Infancy and Preschool. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(12):1504-1512.
- 225) Roberts RE, Lewinsohn PM, Seelew JR (1995) Symptoms of DSM-III-R major depression in adolescence: evidence from an epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34(12):1608-1617.

- 226) Rosso IM, Cintron CM, Steingard RJ (2005) Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biol Psychiatry* 57:21-26.
- 227) Ryan ND, Williamson DE, Yiengar S et al. (1992) A secular increase in child and adolescent onset affective disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31:600-605.
- 228) Ryan ND (2003a) Child and adolescent depression: short-term treatment effectiveness and long term opportunities. *Int J Methods Psychiatr Res* 2(1):44-53.
- 229) Ryan ND (2003b) Medication treatment for depression in children and adolescents. *CNS Spectr* 8(4):283-287.
- 230) Ryan ND (2005) Treatment of depression in children and adolescents. *Lancet* 366:933-940.
- 231) Rynn MA, Findling RL, Emslie GJ et al (2003) Efficacy and safety of nefazodone in adolescent with MDD. Poster presented at the 155th annual meeting of the American Psychiatric Association, Philadelphia, PA May 18-23.
- 232) Rynn MA, Wagner KD, Donnelly CL et al (2003) Long-term sertraline treatment in children and adolescents with MDD. Poster presented at 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco, CA, May 17-22.
- 233) Scarr S (1992) Developmental theories for the 1990s: development and individual differences. *Child Dev* 63(1):1-19.
- 234) Scahill L, Hamrin V, Pachler ME (2005) The use of serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents with major depression. *JCAPN* 18(2):86-88.

- 235) Sen S, Burneister M, Ghosh D (2004) Meta-analysis of associations between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 127:85-89.
- 236) Shaffer D, Gould MS, Brasic J et al (1983) A children's global assessment scale (C-GAS). *Arch Gen Psychiatry* 40:1228-1231.
- 237) Shaffer D, Fisher PW & Lucas CP (1999) Responded-based interviews. In D. Shaffer, cp Lucas & E Richters (Eds.) *Diagnostic assessment in child and adolescent psychopathology* (pp. 3-33). New York: Guilford.
- 238) Simeon JG, Dinicola VF, Ferguson HB et al (1990) Adolescent deprsssion: a placebo-controlled fluoxetine study and follow-up. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 14:791-795.
- 239) Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F et al (1998) Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*. 3(6):508-511.
- 240) Sonino N, Fava GA (1998) Psychosomatic aspects of Cushing's disease. *Psychother Psychosom* 67:140-146.
- 241) Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV (1984). *Vineland Adaptive Behavior Scales*. American Guidance Service, Circle Pines, MN.
- 242) Starkman MN, giordani B, Gebarski SS et al (1999) decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of cushing's disease. *Biol Psychiatry* 46:1595-1602.
- 243) Stein A, Williamson DE, Birmaher B et al (2000) Parent-child bonding and family functioning in depressed children and children at high risk and low risk for future depression. *J Am Acad Child adolesc Psychiatry* 39:1387-1395.

- 244) Steingard RJ, Renshaw PF, Yurgelun-Todd et al (1996) structural abnormalities in brain magnetic resonance images of depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:307-311.
- 245) Steingard RJ (2000) The neuroscience of depression in adolescence. *J Affect Disord* 61:15-21.
- 246) Strober M, Freeman R, Rigali J et al (1992) The pharmacotherapy of depressive illness in adolescence: II. Effects of lithium augmentation in nonresponders to imipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31(1):16-20.
- 247) Strober M, Lampert C, Schmidt S et al (1993) The course of major depressive disorder in adolescents: recovery and risk of manic switching in a follow-up of psychotic and non psychotic subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32:34-42.
- 248) Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000) Genetic epidemiology of major depression. Review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 157:1552-1562.
- 249) Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I et al (2006) Alterations in 5-HT_{1B} receptor function by p11 in depression-like states. *Science* 311(5757):77-80.
- 250) TADS team Treatment for adolescents with depression study (2004) Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression. TADS randomized controlled trial. *JAMA* 292 (7), 807-820.
- 251) TADS team Treatment for adolescents with depression study (2005) The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): demographic and clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(1):28-40. Review.
- 252) Thomas KM, Drevets WC, Dahl RE et al (2001) Amygdala response to fearful faces in anxious and depressed children. *Arch Gen Psychiatry* 58:1057-1063.

- 253) Thorpe L, Whitney DK, Kutcher SP et al CANMAT Depression Work Group (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. VI. Special population. *Can J Psychiatry* 46(1):63-76.
- 254) Ullian EK, Sapperstein SK, Christopherson KS et al (2001) control of synapse number by glia. *Science* 291:657-661.
- 255) Varley CK (2003) Psychopharmacological treatment of major depressive disorder in children and adolescents. *JAMA* 290(8):1033-1041.
- 256) Vaswani M, Linda FK, Ramesh S (2003) Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol* 27:85-102.
- 257) Yorbik O, Birmaher B, Axelson D, Williamson DE, Ryan ND (2004) Clinical characteristics of depressive symptoms in children and adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 65(12):1654-1659.
- 258) Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, et al (2003) Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder; two randomised controlled trials. *JAMA* 290:1033-1041.
- 259) Wagner KD (2004a) Poster presented at AACAP Meeting. Washington DC, USA, Oct 20-23 2004.
- 260) Wagner KD, Robb AS, Findling RL et al (2004b) A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 161:1079-1083.
- 261) Wagner KD, Jonas J, Bose A et al (2004c) Controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. Poster presented at the 51st Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Washington, DC, October 19-24.

- 262) Waslick BD, Walsh BD BT, Greenhill LL et al. (1999) Open trial of fluoxetine in children and adolescents with dysthymic disorder and double depression. *J Affect Disord* 56:227-236.
- 263) Weissman MM, Fendrich M, Warner V et al (1992) Incidence of psychiatric disorder in offspring at high and low risk for depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31:640-648.
- 264) WFSBP Task Force on treatment guidelines for Unipolar Depressive Disorders (2002a). Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and Continuation treatment of Major Depressive Disorder. *World J Biol Psychiatry* 3:5-43.
- 265) WFSBP Task Force on treatment guidelines for Unipolar Depressive Disorders (2002b). Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of Major Depressive Disorder. And treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry* 3:69-86.
- 266) Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P et al (2004). Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 363(9418):1341-1345.
- 267) Wong ML, Licinio J (2004) From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. *Nature Rev drug Discover* 3:136-151.
- 268) World Health Organization (WHO) (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical descriptions and Diagnostic Guidelines*, 10th revision. Geneva: WHO.

- 269) Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D et al (2000) Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol* 20(1):105-7.
- 270) Zandio M, Ferrin M, Cuesta MJ (2002) Neurobiology of depression. *An Sist Sanit Navar* 25 (Suppl 3):43-62.
- 271) Zero to three (2005) Diagnostic classification of mental health and developmental disorders of infancy and early childhood: revised edition (DC:0-3R). Washington ZERO TO THREE Press.

BASI CULTURALI
ALLEGATO A

BASI CULTURALI: ALLEGATO A

DSM-IV-TR (APA, 2000b)

I Disturbi dell'umore nel DSM-IV-TR comprendono:

- **Disturbi Depressivi:**

Disturbo Depressivo Maggiore (DDM)

Disturbo Distimico (DD)

Disturbo Depressivo Non Altrimenti Specificato (DD-NAS)

- **Disturbi Bipolari:**

Disturbo Bipolare I (DB I)

Disturbo Bipolare II (DB II)

Disturbo Ciclotimico (DC)

Disturbo Bipolare Non Altrimenti Specificato (DB-NAS)

DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE (DDM)

Secondo il DSM-IV-TR (APA 2000) il DDM è caratterizzato dalla presenza di uno o più Episodi Depressivi Maggiori.

Criteri diagnostici per l'Episodio Depressivo Maggiore (Tab. 1)

Criterio A.

Caratteristiche dell'Episodio Depressivo. Le caratteristiche cliniche fondamentali per l'Episodio Depressivo Maggiore sono la presenza contemporanea, per un periodo di 2 settimane, di sintomi che rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento. I sintomi devono persistere per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno. Deve essere presente almeno uno dei seguenti sintomi:

1. Umore depresso, triste o irritabile, come riferito dal soggetto o osservato dagli altri: sentirsi giù di corda, "spenti", ansiosi, vuoti, senza sentimenti, senza speranza. Nei bambini e negli adolescenti la deflessione del tono dell'umore si presenta più frequentemente con l'irritabilità, che si può manifestare con rabbia persistente, tendenza a rispondere agli eventi con scoppi d'ira o a prendersela con gli altri, esagerato senso di

frustrazione di fronte a situazioni di poco conto; la tristezza può essere negata, ma può emergere dalla mimica e dal comportamento.

2. Anedonia, come riportato dal soggetto o osservato dagli altri: una pervasiva incapacità nel provare piacere o perdita di interesse e motivazione per tutte o quasi tutte le attività precedentemente piacevoli (per esempio hobbies, sports). I familiari riferiscono un rifiuto di occupazioni piacevoli, i soggetti dicono di “non tenere a niente”, di non divertirsi più.

Uno di questi due sintomi deve essere associato ad almeno quattro dei seguenti sintomi:

3. Riduzione (più raramente aumento) di appetito, oppure riduzione, più raramente aumento, di peso, talvolta con ricerca di cibi particolari. Mentre negli adulti le modificazioni del peso sono considerate significative se superano il 5% del peso corporeo in un mese, nei bambini bisogna considerare l'incapacità di raggiungere i normali livelli.
4. Disturbi del sonno: insonnia centrale (risvegli notturni con difficoltà a riaddormentarsi) o terminale (risveglio precoce) o iniziale (difficoltà di addormentamento); più raramente ipersonnia, come prolungamento del sonno notturno o aumento di sonno durante il giorno; talvolta, aumento del sonno diurno associato ad insonnia notturna.
5. Alterazioni psicomotorie osservabili dagli altri, non semplicemente sentimenti soggettivi di sentirsi irrequieti o rallentati: agitazione (ipercinesia motoria o gestuale) o rallentamento motorio, ideomotorio e dell'eloquio (riduzione del volume, aumento delle pause prima di rispondere, riduzione del volume, mutacismo, riduzione della quantità e della varietà dei contenuti), sino alla inibizione comportamentale.
6. Senso di affaticamento, astenia, perdita di energia, stancabilità: continua stanchezza in assenza di attività fisica, ridotta efficienza nello svolgimento dei compiti scolastici o di compiti banali (anche vestirsi e svestirsi).
7. Sentimenti di autosvalutazione, di colpa eccessivi o inappropriati, inadeguatezza, biasimo, vergogna, umiliazione, mancanza di fiducia, bassa autostima, svalutazione: valutazioni irrealistiche del proprio valore o ruminazioni su piccoli errori passati, interpretazione di eventi di vita quotidiani neutri o insignificanti come riprova di difetti personali, esagerato senso di responsabilità relativamente ad eventi sfavorevoli.

8. Difficoltà nel concentrarsi, nel pensare, nel ricordare, nel prendere decisioni, come riportato dal soggetto o osservato dagli altri: facile distraibilità, disturbi mnesici, precipitazione dei voti scolastici per ridotta concentrazione.
9. Pensieri di morte transitori ma ricorrenti (ad es. 1-2 minuti per 1-2 o più volte a settimana), sentimenti di disperazione, ideazione suicidaria, pianificazione e tentativi di suicidio: vengono riferiti la convinzione che gli altri starebbero meglio dopo la propria morte, il desiderio di porre fine a uno stato emotivo doloroso percepito come interminabile o la rinuncia a fronteggiare ostacoli percepiti come insormontabili. Il rischio suicidario può consistere nell'aver pensato come suicidarsi, aver comprato il materiale necessario, aver stabilito luogo e tempi.

Manifestazioni associate. Altri sintomi comunemente associati sono: facile tendenza al pianto, tendenza alla rimuginazione, ruminazione ossessiva, ansia, preoccupazioni per la salute fisica, fobie, lamentele somatiche, difficoltà sessuali, rapporti sociali insoddisfacenti.

Caratteristiche collegate all'età. Per i bambini e adolescenti si considerano gli stessi criteri dell'adulto. E' necessario, pertanto, un adattamento del clinico all'età di sviluppo del singolo paziente, in rapporto alle modalità espressive caratteristiche delle diverse fasi evolutive. Le uniche specifiche riportate per l'età evolutiva riguardano la frequente presenza di irritabilità considerata equivalente all'umore triste e la durata del disturbo che, per essere definito cronico nei bambini, deve perdurare per almeno un anno, invece dei due anni previsti per l'adulto. Nel DSM-IV sono state, inoltre, evidenziate alcune differenze della espressività clinica del DDM in età evolutiva, in particolare nella caratteristica dei sintomi classici e nella durata. Viene riportato che, sebbene i sintomi nucleari di un episodio depressivo maggiore siano i medesimi per bambini e adolescenti, essi cambiano in rapporto con l'età: alcuni sintomi come lamentele somatiche, irritabilità e ritiro sociale, sono particolarmente comuni nei bambini, mentre rallentamento psicomotorio, ipersonnia e deliri sono meno comuni in età prepuberale rispetto all'adolescenza e all'età adulta. In età evolutiva è più frequente l'associazione con altri disturbi neuropsichici (comorbidità). Inoltre, le manifestazioni atipiche sono più comuni. Nel DSM-IV Text Revised viene sottolineata la maggiore frequenza del disturbo depressivo nel sesso femminile in adolescenza.

Criterion B.

I sintomi non soddisfano i criteri per un Episodio Misto.

Criterio C.

I sintomi devono essere accompagnati da disagio clinicamente significativo o da menomazione sociale, lavorativa o di altre aree importanti del funzionamento.

Criterio D.

I sintomi non derivano dagli effetti fisiologici diretti di una sostanza (ad es. droga, alcool, farmaci) o da una condizione medica generale (ad es. ipotiroidismo).

Criterio E.

I sintomi non sono meglio giustificabili da Lutto (dopo la perdita di una persona amata). I sintomi depressivi persistono per più di 2 mesi e sono associati a marcata compromissione del funzionamento o a pensieri di svalutazione, ideazione suicidaria, sintomi psicotici, rallentamento psicomotorio.

Criteri diagnostici per il Disturbo Depressivo Maggiore, Episodio singolo (Tab. 2).

Criterio A.

Le caratteristica essenziale è la presenza di un Episodio Depressivo Maggiore. I sintomi si sviluppano, in genere, nel corso di giorni o settimane. Un periodo prodromico con sintomi di ansia o depressivi lievi può protrarsi per settimane o mesi, prima dell'esordio.

Criterio B.

L'Episodio Depressivo Maggiore non è inquadrabile in un D. schizoaffettivo, non è sovrapposto a Schizofrenia, D. Schizofreniforme, D. Delirante, D. Psicotico Non Altrimenti Specificato.

Criterio C.

Non sono mai stati presenti un Episodio Maniacale, Misto o Ipomaniacale .

Criteri per il Disturbo Depressivo Maggiore, Ricorrente (Tab. 2).

Criterio A.

Le caratteristica essenziale è la presenza di due o più Episodi Depressivi Maggiori. Tra due episodi deve esserci un intervallo di almeno due mesi consecutivi, durante il quale non sono soddisfatti i criteri per un Episodio Depressivo Maggiore.

Criterio B.

Gli Episodi Depressivi Maggiori non sono inquadrabili in un D. schizoaffettivo, non sono sovrapposti a Schizofrenia, D. Schizofreniforme, D. Delirante, D. Psicotico Non Altrimenti Specificato.

Criterio C.

Non sono mai stati presenti un Episodio Maniacale, Misto o Ipomaniacale .

Specificazioni di Gravità per l'Episodio Depressivo Maggiore. La gravità è valutata in base al numero di sintomi, alla gravità di questi, al grado di compromissione funzionale e al disagio. In base alla gravità si distinguono le seguenti forme:

- *Lieve*: presenza del numero minimo di sintomi necessario per la diagnosi (cinque o sei), i sintomi determinano una compromissione lieve del funzionamento globale oppure un funzionamento normale ma a costo di uno sforzo sostanziale e insolito.
- *Moderato*: sintomi o compromissione del funzionamento tra “lieve” e “grave”.
- *Grave senza manifestazioni psicotiche*: molti sintomi in più rispetto a quelli richiesti per la diagnosi; i sintomi interferiscono marcatamente con il funzionamento globale.
- *Grave con manifestazioni psicotiche*: sono presenti deliri o allucinazioni, che sono transitori e non elaborati. Si distinguono:
 - forme con manifestazioni psicotiche congrue all'umore: deliri di colpa (sentirsi responsabili per qualcosa), di meritare punizioni (per qualche inadeguatezza personale o errori), nichilistici (distruzione), somatici (avere malattie mortali), di rovina (tutto va a rotoli); le allucinazioni, quando presenti, sono di tipo uditivo (voci che rimproverano).
 - forme con manifestazioni psicotiche incongrue all'umore: deliri persecutori, inserzione del pensiero, trasmissione del pensiero, di influenzamento.

Altre Specificazioni per l'Episodio Depressivo Maggiore.

- *Cronicità*: un DDM diventa cronico quando i criteri diagnostici sono rispettati per almeno due anni.

- Remissione completa: un periodo di almeno due mesi nel quale non siano presenti sintomi depressivi significativi.
- Remissione incompleta: possono essere presenti alcuni sintomi, ma non sono soddisfatti i criteri oppure non sono più presenti sintomi significativi ma la durata è inferiore a due mesi.

Specificazioni di sottotipi. Nell'Episodio depressivo maggiore possono essere specificate le seguenti forme:

- Con Manifestazioni Catatoniche
- Con Manifestazioni Melanconiche
- Con Manifestazioni Atipiche

Specificazioni per il Decorso degli Episodi Ricorrenti. Nel DDM Ricorrente gli episodi possono essere isolati o a gruppi o aumentano di frequenza con l'età. Il numero dei precedenti episodi predice il rischio futuro: il rischio di avere un altro episodio è pari al 60% dopo il 1° episodio, al 70% dopo il 2°, al 90% dopo il terzo. Le specificazioni in base al decorso longitudinale prevedono forme:

- Con Recupero Interepisodico Completo: se viene raggiunta una remissione completa tra due Episodi Depressivi Maggiori.
- Senza Recupero Interepisodico Completo: se non viene raggiunta una remissione completa tra due Episodi Depressivi Maggiori.
- Ad Andamento Stagionale: se esiste una relazione temporale regolare tra l'esordio degli Episodi Depressivi Maggiori e un periodo particolare dell'anno.

Relazione con i criteri diagnostici per la ricerca dell'ICD-10. I criteri diagnostici per la ricerca dell'ICD-10 contengono 10 items diversi dagli items del DSM-IV-TR (Tab. 6). L'ICD-10 fornisce un set di criteri separati per ogni livello di gravità. I sintomi sono divisi in tipici e comuni. I sintomi tipici sono: umore depresso, perdita di interessi, ridotta energia. I sintomi comuni sono: riduzione di concentrazione e attenzione, ridotta autostima, sensi di colpa e inadeguatezza, agitazione o rallentamento psicomotorio, pensieri di morte o suicidio, disturbi del sonno, modificazioni dell'appetito. La gravità dipende dal numero di sintomi presenti: Lieve (4 sintomi di cui 2 tipici + 2 comuni), Moderato (6 sintomi di cui 2 tipici + 3 comuni), Grave (8 sintomi di cui 3 tipici). Nell'ICD-10, oltre alle differenze nella definizione dei sintomi per l'Episodio Depressivo Maggiore, i criteri diagnostici hanno una

diversa soglia per definire quando il disturbo si caratterizza come episodio singolo rispetto a due episodi ricorrenti separati (assenza, tra gli episodi, per un periodo di almeno 2 mesi di sintomi significativi di alterazione dell'umore per l'ICD-10 e di criteri diagnostici per il DSM-IV-TR).

Tab. 1 Criteri diagnostici dell'episodio singolo di DDM secondo il DSM-IV-TR e l'ICD-10

DSM-IV-TR	ICD-10
<p style="text-align: center;">EPISODIO SINGOLO</p> <p>A: 5 o più dei seguenti sintomi contemporaneamente presenti per 2 settimane per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno e determinano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento (i sintomi 1 o 2 devono essere presenti):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. umore depresso o irritabile 2. diminuzione di interesse o piacere per la maggior parte delle attività 3. perdita o aumento di peso 4. insonnia o ipersonnia 5. agitazione o rallentamento psicomotorio 6. faticabilità o mancanza di energia 7. sentimenti di autosvalutazione o colpa 8. ridotta capacità di pensare o concentrarsi o indecisione 9. pensieri ricorrenti di morte <p>B: assenti i criteri per un Episodio Misto</p> <p>C: i sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree</p> <p>D: i sintomi non dipendono da effetti di una sostanza o da una condizione medica generale</p> <p>D: i sintomi non sono giustificati da Lutto</p>	<p style="text-align: center;">EPISODIO DEPRESSIVO</p> <p>Durata minima 2 settimane</p> <p>Sintomi tipici:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. umore depresso 2. perdita di interessi e piacere 3. riduzione di energia, faticabilità <p>Sintomi comuni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. riduzione di concentrazione e attenzione 2. riduzione di autostima 3. sensi di colpa e inadeguatezza 4. agitazione o rallentamento 5. pensieri di morte o suicidio 6. disturbi del sonno 7. modificazioni dell'appetito

Tab. 2 Criteri diagnostici per il DDM, Episodio Singolo e DDM Ricorrente secondo il DSM-IV-TR e l'ICD-10

DSM-IV-TR	ICD-10
<p>DDM, EPISODIO SINGOLO</p> <p>A. Presenza di un Episodio Depressivo Maggiore</p> <p>B. L' Episodio Depressivo Maggiore non è inquadrabile in D. schizoaffettivo, Schizofrenia, Schizofreniforme, D. delirante, D. Psicotico NAS</p> <p>C. Non sono mai stati presenti Episodi Maniacali, Misti, Ipomaniacali.</p>	<p>EPISODIO DEPRESSIVO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lieve 2 sintomi tipici più 2 sintomi comuni • Moderato 2 sintomi tipici più 3 sintomi comuni • Severo 3 sintomi tipici
<p>DDM RICORRENTE</p> <p>A. Presenza di due o più Episodi Depressivi Maggiori</p> <p>B. L' Episodio Depressivo Maggiore non è inquadrabile in D. schizoaffettivo, Schizofrenia, Schizofreniforme, D. delirante, D. Psicotico NAS</p> <p>C. Non sono mai stati presenti Episodi Maniacali, Misti, Ipomaniacali</p>	<p>DISORDINE DEPRESSIVO RICORRENTE</p>

DISTURBO DISTIMICO

Criterio A.

Secondo il DSM-IV-TR (APA, 2000), il Disturbo Distimico (DD) è un disturbo cronico caratterizzato da umore stabilmente depresso o irritabile, per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, per almeno un anno in età evolutiva (due anni negli adulti) (Tab. 3).

Criterio B.

Almeno due tra i sintomi seguenti sono stabilmente presenti, quando depresso, per la maggior parte del tempo:

1. riduzione o aumento dell'appetito
2. riduzione o aumento del sonno
3. astenia, faticabilità, perdita di energia
4. bassa autostima
5. ridotta abilità di pensare o concentrarsi o difficoltà nel prendere decisioni

6. sentimenti di perdita di speranza, disperazione.

Manifestazioni associate. Le manifestazioni associate più frequenti sono: sentimenti di inadeguatezza, perdita generalizzata di interesse o di piacere, ritiro sociale, sentimenti di colpa o ruminazioni sul passato, sentimenti soggettivi di irritabilità o di rabbia eccessiva, riduzione di attività, efficienza e produttività. I disturbi del sonno e dell'alimentazione, i disturbi psicomotori sono meno frequenti rispetto al DDM. I soggetti possono riferire la presenza di riduzione degli interessi e di autocritica, spesso hanno una percezione distorta del Sé, descrivendosi come non interessanti o incapaci.

Caratteristiche collegate all'età. Nei bambini e adolescenti solitamente sono presenti irritabilità, eccentricità, bassa autostima, scarse capacità sociali, pessimismo. I sintomi determinano compromissione delle prestazioni scolastiche e delle interazioni sociali.

Criterio C.

Durante un anno di malattia (due negli adulti) la persona non è mai stata senza i sintomi dei Criteri A e B per più di due mesi.

Criterio D.

Durante un anno di malattia (due negli adulti) non è mai stato presente un DDM. Episodi di DDM possono sovrapporsi, ma dopo 1 anno (due negli adulti).

Criterio E.

Non sono mai stati presenti un Episodio Maniacale o Misto o Ipomaniacale.

Criterio F.

La malattia non si manifesta esclusivamente durante il corso di un D. Psicotico Cronico (Schizofrenia, D. Delirante).

Criterio G.

I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza o di una condizione medica generale.

Criterio H.

I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento globale.

Specificazioni. L'esordio è insidioso e può essere precoce (prima dei 21 anni) o tardivo (dopo 21 anni).

Relazione con i criteri diagnostici per la ricerca dell'ICD-10. I criteri diagnostici per la ricerca dell'ICD-10 specificano che tre items da una lista di 11 sintomi (che include 5 dei 6 sintomi del DSM-IV-TR) devono accompagnare l'umore depresso (Tab. 6). Inoltre, l'ICD-10 limita gli Episodi Depressivi Maggiori a “nessuno o molto pochi”, e specifica che il DD può seguire un episodio depressivo senza un periodo di remissione completa.

Tab.3 Criteri diagnostici del DD secondo il DSM-IV-TR e l'ICD-10

DSM-IV-TR	ICD-10
<p>A: Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, per almeno 2 anni (nei bambini e negli adolescenti l'umore può essere irritabile, e la durata deve essere almeno di 1 anno)</p> <p>B: Presenza, quando depresso, di 2 o più dei seguenti sintomi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. scarso appetito o iperfagia 2. insonnia o ipersonnia 3. scarsa energia o astenia 4. bassa autostima 5. difficoltà di concentrazione o indecisione 6. sentimenti di disperazione <p>C: Durante 2 anni di malattia (1 anno nei bambini e adolescenti) la persona non è mai stata priva dei sintomi dei criteri A e B per più di 2 mesi alla volta</p> <p>D: Durante i primi 2 anni di malattia (1 anno nei bambini e adolescenti) non è stato presente un DDM</p> <p>E: Non è mai stato presente un episodio maniacale</p> <p>F: La malattia non si manifesta durante un disturbo psicotico cronico</p> <p>G: I sintomi non dipendono da fattori fisici/organici o da malattie</p> <p>H: I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree</p> <p>ESORDIO precoce (prima dei 21 anni) o tardivo.</p>	<p>A: Umore depresso costante o costantemente ricorrente per almeno 2 anni, con periodi intervallari di umore normale di qualche settimana</p> <p>B: Nessun disordine depressivo ricorrente</p> <p>C: Presenza, durante alcuni episodi depressivi, di almeno 3 dei seguenti aspetti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. energia o attività ridotte 2. insonnia 3. perdita di fiducia in se stesso o inadeguatezza 4. difficoltà di concentrazione 5. pianto frequente 6. perdita di interesse o piacere nell'attività sessuale o in altre attività piacevoli 7. sentimenti di disperazione o sconforto 8. vissuto di incapacità di far fronte alle ordinarie responsabilità della vita quotidiana 9. pessimismo circa il futuro o rimuginazioni sul passato 10. isolamento sociale 11. produzione verbale ridotta <p>ESORDIO precoce (adolescenza-30 anni) o tardivo.</p>

DISTURBO DEPRESSIVO NON ALTRIMENTI SPECIFICATO

Comprende le seguenti forme, non inquadrabili nel DDM e nel DD:

Disturbo disforico premestruale: sintomi presenti regolarmente durante l'ultima settimana della fase luteinica, nella maggior parte dei cicli durante l'ultimo anno.

Disturbo depressivo minore: episodi di almeno 2 settimane di meno di 5 sintomi depressivi.

Disturbo depressivo breve ricorrente: episodi depressivi che durano da 2 giorni a 2 settimane, almeno 1 volta al mese per 12 mesi.

Disturbo depressivo postpsicotico della Schizofrenia: un episodio depressivo che si presenta durante la fase residua della schizofrenia.

Episodio depressivo maggiore sovrapposto a disturbo delirante, disturbo psicotico NAS, fase attiva della schizofrenia.

CLASSIFICAZIONE ZERO TO THREE (2005)

Sono previsti due quadri clinici:

- tipo 1 : Depressione Maggiore
- tipo 2 : Disturbo Depressivo Non Altrimenti Specificato.

I criteri per la diagnosi sono gli stessi del quadro adulto. Le modificazioni proposte per alcuni item del DSM-IV-TR, in rapporto all'insorgenza precoce, sono rappresentati da alcune specifiche:

item 2) la diminuzione di interesse e piacere dovrebbe essere osservata nell'iniziare un gioco e nelle interazioni con la figura di riferimento

item 7) la presenza di sentimenti di inutilità e di colpa dovrebbe essere osservata nel gioco (azioni e giochi auto punitivi)

item 8) la diminuita capacità di pensare o di concentrarsi nei bambini più piccoli può presentarsi come una difficoltà a risolvere i problemi, a rispondere alle figure di riferimento e/o a mantenere l'attenzione

Item 9) i pensieri di morte o suicidio vengono considerati presenti qualora vengano osservati nel gioco, nelle attività o in comportamenti potenzialmente autolesivi.

LINEE GUIDA DIAGNOSTICHE
ALLEGATI A e B

LINEE GUIDA DIAGNOSTICHE: ALLEGATO A

FENOMENOLOGIA DEPRESSIVA 0-3 ANNI

1. Non è interessato ai giochi
2. E' irrequieto dal punto di vista motorio
3. Si lamenta/piange troppo/è irritabile
4. Si muove poco e/o lentamente
5. Si colpisce
6. Utilizza poco lo sguardo per comunicare
7. Sorride/ride poco
8. Ha difficoltà a raggiungere il peso per l'età
9. Ha un ritardo o una regressione psicomotoria
10. E' poco reattivo
11. Non utilizza vocalizzi/lallazione/linguaggio acquisito
12. E' amimico
13. Ha problemi nel sonno
14. Ha problemi nell'alimentazione
15. Non è interessato a stare con gli altri bambini
16. E' aggressivo
17. Ha difficoltà nelle situazioni nuove, è spaventato dalle novità
18. Ha difficoltà a separarsi dai genitori
19. Ha problemi somatici (vomito, asma, dermatite, alopecia, etc...)
20. Non è molto curioso, esplora poco

FENOMENOLOGIA DEPRESSIVA 3-5 ANNI

1. Non si lascia coinvolgere facilmente in giochi/attività
2. Appare triste per la maggior parte del tempo
3. E' irritabile (es. scatti di collera, etc.)
4. Manifesta atteggiamenti provocatori, di sfida, oppositività, disubbidienza
5. E' sempre in movimento
6. Non è interessato/non si diverte durante giochi o altre attività piacevoli per l'età (es. sports, videogames, etc)
7. Si lamenta/piange spesso e senza motivo
8. Non riesce a stare attento
9. E' capriccioso, brontolone, scontroso, imbronciato
10. Si muove poco e/o lentamente
11. Si colpisce/si fa del male
12. Fa giochi di finzione con contenuti tristi/paurosi/di morte
13. Si rimprovera, chiede scusa per minime infrazioni
14. Appare stanco, con poche energie, si stanca facilmente
15. Evidenzia una regressione psicomotoria (perdita di funzioni motorie, linguistiche, controllo sfinteri, etc)
16. Sorride/ride poco
17. Ha difficoltà a raggiungere il peso per l'età
18. Si comporta come un bambino più piccolo
19. E' amimico
20. Gioca in modo monotono e ripetitivo
21. E' troppo pauroso/ansioso/arrabbiato
22. E' timido, chiuso, imbarazzato
23. Parla poco
24. Ha problemi nel sonno (difficoltà addormentamento, risvegli, incubi, etc.).
25. Ha problemi nell'alimentazione (mangia molto o poco, coprofagia, pica, etc).
26. Ha problemi/lamentele somatiche (vomito, asma, dermatite, allergie, dolori addominali, cefalea, alopecia, etc...)
27. Non è interessato a socializzare con i pari, preferisce stare da solo o con gli adulti
28. E' aggressivo
29. Si sente inadeguato, incapace
30. E' preoccupato

31. Ha problemi comportamentali
32. E' rinunciatario dinanzi alle difficoltà
33. Si sente facilmente frustrato di fronte ai rimproveri o ai fallimenti
34. Ha difficoltà nelle situazioni nuove, è spaventato dalle novità
35. Si sente rifiutato dagli altri, solo, non amato
36. Ha difficoltà a separarsi dai genitori (dipendenza, ansia da separazione, etc)
37. Necessita di rassicurazioni e gratificazioni per migliorare le sue prestazioni.
38. Non è molto curioso, esplora poco

FENOMENOLOGIA DEPRESSIVA 6-11 ANNI

1. Non si lascia coinvolgere facilmente in giochi/attività
2. Appare triste per la maggior parte del tempo
3. E' irritabile (es. scatti di collera, etc)
4. Manifesta atteggiamenti provocatori, di sfida, oppositività, disubbidienza
5. E' sempre in movimento
6. Non è interessato/non si emoziona durante giochi o altre attività piacevoli per l'età o risultate precedentemente piacevoli
7. Si lamenta/piange spesso e senza motivo
8. Non riesce a stare attento
9. E' capriccioso, brontolone, scontroso, imbronciato
10. Si muove poco e/o lentamente
11. Si colpisce/si fa del male
12. Fa giochi di finzione/disegni/sogni con contenuti tristi/paurosi/di morte
13. Si rimprovera
14. Ha problemi nel seguire le regole
15. E' poco fiducioso
16. Non reagisce
17. Appare stanco, con poche energie, si stanca facilmente
18. Ha eccessivi sensi di colpa
19. Sorride/ride poco
20. Ha difficoltà a raggiungere il peso per l'età
21. Si comporta come un bambino più piccolo
22. Gioca in modo monotono e ripetitivo
23. E' troppo pauroso/ansioso/arrabbiato
24. Parla poco
25. Ha problemi nel sonno
26. Ha timori di perdita o di abbandono
27. E' timido, chiuso, imbarazzato
28. Ha problemi nell'alimentazione
29. Ha problemi/lamentele somatiche (vomito, asma, dermatite, allergie, dolori addominali, cefalea, alopecia, dolori diffusi, etc...)
30. Non è interessato a socializzare con i pari, preferisce stare da solo o con gli adulti
31. E' aggressivo

32. Ha difficoltà scolastiche (calo del rendimento, insuccessi, ritiro, etc.)
33. Si sente inadeguato, incapace, inferiore agli altri
34. E' preoccupato
35. Ha problemi comportamentali
36. E' rinunciatario dinanzi alle difficoltà
37. Si sente facilmente frustrato di fronte ai rimproveri o ai fallimenti
38. Ha difficoltà nelle situazioni nuove, è spaventato dalle novità
39. Si sente rifiutato dagli altri, solo, non amato
40. Ha difficoltà a separarsi dai genitori (dipendenza, ansia da separazione, etc)
41. Necessita di rassicurazioni e gratificazioni per migliorare le sue prestazioni
42. Si sente inadeguato e incapace
43. Ha difficoltà di concentrazione
44. Riferisce pensieri di morte, idee suicidarie, ha realizzato tentativi di suicidio

FENOMENOLOGIA DEPRESSIVA 12-18 ANNI

1. Non si lascia coinvolgere facilmente in qualsiasi attività
2. Appare triste per la maggior parte del tempo
3. E' irritabile (es. scatti di collera, etc)
4. Non è interessato/non si emoziona durante attività piacevoli per l'età o risultate precedentemente piacevoli
5. Ha problemi nel seguire le regole
6. Piange spesso e senza motivo
7. Non riesce a stare attento
8. Si muove poco e/o lentamente
9. Si colpisce/si fa del male
10. Fa disegni/legge libri con contenuti tristi/paurosi/di morte
11. Ritardo nella acquisizione o perdita delle funzioni cognitive superiori
12. Si rimprovera
13. E' poco fiducioso
14. Non reagisce
15. Appare stanco, con poche energie, si stanca facilmente
16. Ha eccessivi sensi di colpa
17. Sorride/ride poco
18. Ha variazioni di peso (calo/aumento)
19. Si comporta come se fosse più piccolo
20. E' irritabile
21. E' troppo pauroso/ansioso/arrabbiato
22. Parla poco
23. Ha problemi nel sonno
24. E' timido, chiuso, imbarazzato
25. Ha problemi nell'alimentazione
26. Ha problemi/lamentele somatiche (vomito, asma, dermatite, alopecia, dolori addominali, cefalea, dolori diffusi, ritardo della pubertà, disturbi neurovegetativi, etc...)
27. Non è interessato a stare con gli amici, preferisce stare da solo
28. E' aggressivo
29. Ha difficoltà scolastiche (calo del rendimento, insuccessi, ritiro, etc.)
30. Si sente inadeguato, incapace, inferiore agli altri

31. E' preoccupato
32. Ha problemi comportamentali
33. E' rinunciatario
34. Ha una bassa tolleranza alle frustrazioni
35. Si sente rifiutato dagli altri, solo, non amato
36. E' preoccupato per l'aspetto fisico
37. Necessita di rassicurazioni e gratificazioni
38. Si sente inadeguato e incapace
39. Si sente non compreso dagli altri
40. Ha difficoltà di concentrazione
41. Non è molto curioso, esplora poco
42. Ha pensieri di morte; riferisce idee suicidarie; ha realizzato tentativi di suicidio
43. Fa uso di alcool o di sostanze
44. Ha deliri o allucinazioni

LINEE GUIDA DIAGNOSTICHE: ALLEGATO B

FLOW CHART

DIAGNOSI DEL PROFILO DEL RISCHIO

Presenza di un evento avverso (es. lutto, separazione dei genitori, insuccessi scolastici, esperienze gravemente spiacevoli, etc.) associata a uno o più sintomi/sentimenti depressivi

Valutare l'eventuale presenza di uno o più dei seguenti **INDICATORI DI RISCHIO DEPRESSIVO**, mediante colloquio empatico:

- Familiarità per disturbi dell'umore
- Familiarità per altri disturbi psicopatologici
- Pregressi episodi di disturbi dell'umore
- Sentimenti depressivi (bassa autostima, sensazione di bassa auto-efficienza, inadeguatezza, pessimismo, perdita di speranza, etc)
- Bullismo
- Disadattamento scolastico
- Altri eventi di vita negativi (es. conflitti familiari, abuso fisico o sessuale o emotivo)
- Deprivazione socio-ambientale (isolamento sociale, condizione di immigrazione, istituzionalizzazione, estrema povertà, etc)
- Comorbidity (es. difficoltà di apprendimento, abuso di alcool o sostanze)
- Malattie croniche

ASSENZA DI FATTORI DI RISCHIO

Se sintomi lievi, di breve durata e senza interferenza funzionale, offrire supporto empatico e disponibilità all'ascolto

CONTROLLI CLINICI RAVVICINATI

Se sintomi persistono nel tempo, peggiorano e determinano interferenza

PRESENZA DI ALTRI FATTORI DI RISCHIO

AVVIO DEL PERCORSO DIAGNOSTICO

LINEE GUIDA TERAPEUTICHE
ALLEGATO A

LINEE GUIDA TERAPEUTICHE: ALLEGATO A

FLOW CHART

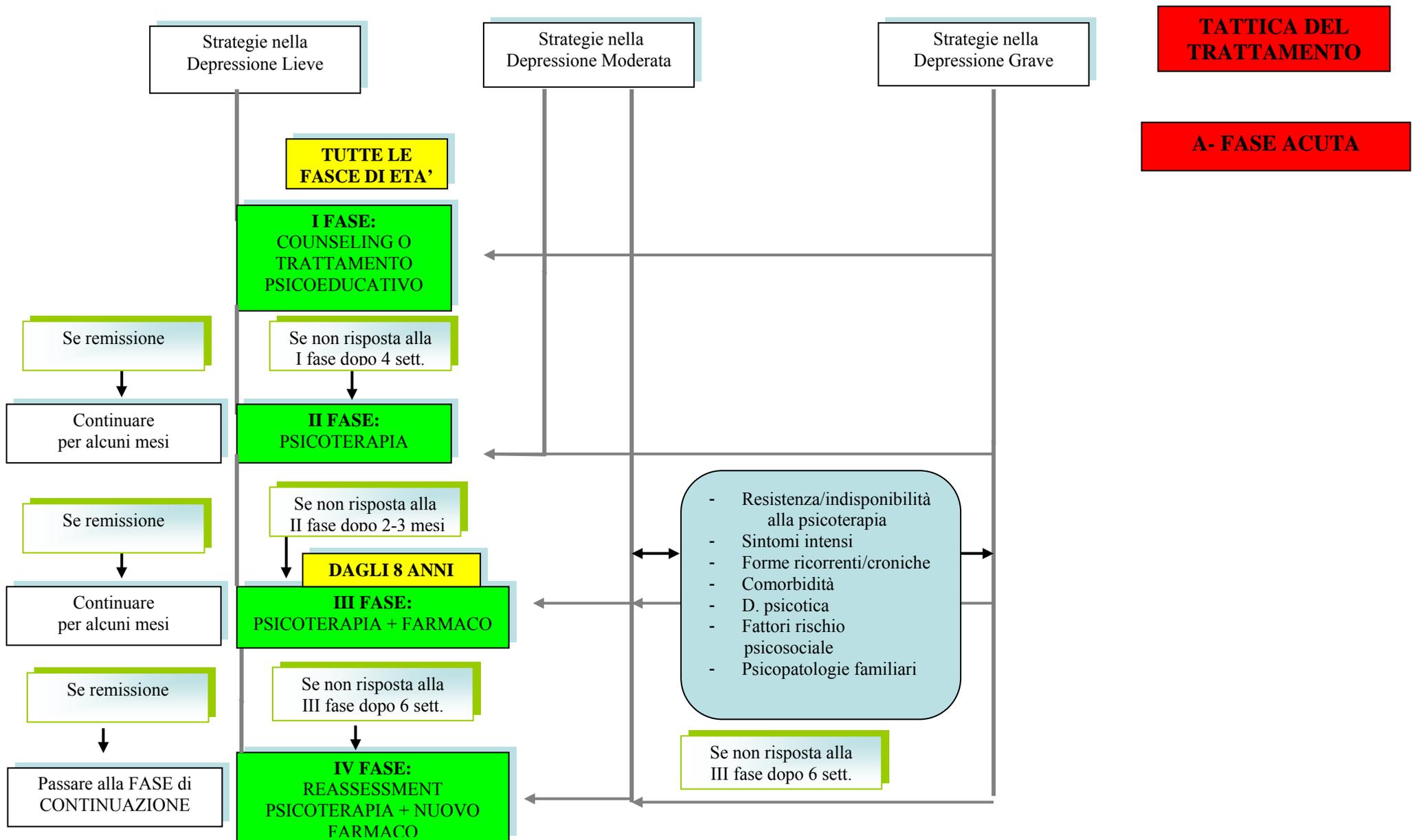
ALGORITMO DECISIONALE:

STRATEGIE E TATTICA DEL TRATTAMENTO

A-FASE ACUTA:

- STRATEGIE PER DEPRESSIONE LIEVE
- STRATEGIE PER DEPRESSIONE MODERATA
- STRATEGIE PER DEPRESSIONE GRAVE

B- FASE DI CONTINUAZIONE



TATTICA DEL TRATTAMENTO

B- FASE DI CONTINUAZIONE

