

Disturbo bipolare e trattamento con sali di litio

Maurizio Pompili

Professore Associato di Psichiatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma

I disturbi bipolari sono disturbi psichiatrici a elevata prevalenza, diffusi in tutto il mondo, che si presentano spesso in forma grave e con esiti a volte fatali. La prevalenza lifetime del disturbo bipolare I (caratterizzato da episodi maniacali spesso associati a condizioni psicotiche) è di circa l'1% e la stima della prevalenza lifetime dei disturbi bipolari in generale, compresi il disturbo bipolare II e la ciclotimia, può arrivare fino al 5% [1]. La prevalenza annua di coloro che soffrono di disturbo bipolare e che si rivolgono a esperti per un trattamento psichiatrico può essere stimata intorno al 17,4% [2]. Si tratta di pazienti che possono presentare importanti comorbidità, oltre a complicanze dovute all'abuso di sostanze e un tasso di suicidio di oltre 20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale [3].

Lo spettro bipolare

Disturbo bipolare di tipo I

La caratteristica essenziale del disturbo bipolare di tipo I è un decorso clinico caratterizzato dalla pre-

senza di uno o più episodi maniacali o episodi misti; spesso i soggetti presentano anche uno o più episodi depressivi maggiori. Un episodio maniacale può essere definito come un periodo in cui l'umore del soggetto è caratterizzato da espansione ed eccitazione, associato o meno a irritabilità, della durata di almeno 1 settimana (o di qualsiasi durata nei casi in cui è necessaria l'ospedalizzazione), in cui il paziente manifesta:

- autostima ipertrofica o grandiosità;
- diminuito bisogno di sonno (per es., si sente riposato dopo solo 3 ore di sonno);
- maggiore loquacità del solito, oppure spinta continua a parlare;
- fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri si succedano rapidamente;
- distraibilità (cioè uno stato in cui l'attenzione è troppo facilmente deviata da stimoli esterni non importanti o non pertinenti);
- aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa, scolastica o sessuale);
- agitazione psicomotoria;
- eccessivo coinvolgimento in attività ludiche che hanno un alto potenziale di conseguenze dannose (per es., eccessi nel comprare, comportamento sessuale sconveniente, investimenti in affari avventati).

A questi episodi possono alternarsi episodi depressivi nei quali due dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti per un periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento:

Indirizzo per la corrispondenza:

Maurizio Pompili

e-mail: maurizio.pompili@uniroma1.it

Accettato: 15/12/16 - Pubblicato online: 20/12/2016

© 2016 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

- umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, come riportato dal soggetto (per es., riferisce di sentirsi triste o vuoto) o come osservato dagli altri (per es., appare lamentoso);
- marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte o quasi tutte le attività per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (come riportato dal soggetto o come osservato dagli altri);
- significativa perdita di peso senza essere a dieta, o aumento di peso (per es., un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese) oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi ogni giorno;
- agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno (osservabile dagli altri, non semplicemente sentimenti soggettivi di irrequietudine o rallentamento);
- affaticabilità o mancanza di energia quasi ogni giorno;
- sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi ogni giorno (non semplicemente definibili come autoaccuse o sentimenti di colpa per essere ammalato);
- ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi ogni giorno (come impressione soggettiva o osservata dagli altri);
- pensieri ricorrenti di morte (che non comprendono solo la paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, o un tentativo di suicidio, o l'ideazione di un piano specifico per commettere suicidio.

Disturbo bipolare di tipo II

Il disturbo bipolare di tipo II è caratterizzato da un decorso clinico in cui sono riconoscibili uno o più episodi depressivi maggiori, accompagnati da almeno un episodio ipomaniacale. La compromissione del paziente può derivare dalla gravità dei singoli episodi depressivi maggiori o da un andamento cronico con episodi imprevedibili di alterazione dell'umore e da un funzionamento interpersonale e lavorativo fluttuante e non affidabile.

I criteri per definire un episodio ipomaniacale sono

essenzialmente sovrapponibili a quelli che definiscono un episodio maniacale, ma se ne differenziano presentando una gravità minore: si parla infatti di un periodo definito di umore persistentemente elevato, espansivo o irritabile, che dura ininterrottamente per almeno 4 giorni, e che è chiaramente diverso dall'umore non depresso abituale.

Gli individui con disturbo bipolare II possono considerare gli episodi ipomaniacali come non patologici, sebbene le altre persone possano essere turbate dal comportamento imprevedibile dell'individuo.

Disturbo ciclotimico

Il disturbo ciclotimico è caratterizzato essenzialmente da un'alterazione dell'umore cronica, fluttuante, con periodi caratterizzati da sintomi ipomaniacali e numerosi periodi da sintomi depressivi. I sintomi ipomaniacali sono insufficienti come numero, gravità, pervasività o durata per soddisfare pienamente i criteri indicativi di un episodio ipomaniacale, e i sintomi depressivi sono insufficienti come numero, gravità, pervasività o durata per soddisfare pienamente i criteri indicativi di un episodio depressivo maggiore.

Il disturbo bipolare è spesso non diagnosticato e i pazienti presentano frequentemente stati misti sub-sindromici. È importante quindi chiedere ai pazienti con disturbo depressivo maggiore se hanno sintomi maniacali, in quanto questi sintomi hanno importanti implicazioni diagnostiche e terapeutiche.

Gli "stati misti" del disturbo bipolare sono la chiave psicopatologica di lettura della malattia maniaco-depressiva: essi infatti, insieme alla mania e alla depressione, rappresentano le fasi sintomatiche acute del disturbo bipolare, e sono caratterizzati dalla commistione di sintomi depressivi ed espansivi. Il concetto moderno di stati misti è stato introdotto da Kraepelin per identificare "fasi" caratterizzate dalla presenza contemporanea di caratteristiche maniacali e depressive, in pazienti affetti da "follia" maniaco-depressiva. Gli stati misti hanno quindi rappresentato, a partire da Kraepelin, il principale elemento unificatore della malattia maniaco-depressiva, indicando chiaramente come mania e depressione

Tabella 1. Criteri per la classificazione degli stati misti secondo il DSM-5.

Episodi di mania o ipomania in presenza di elementi depressivi	Episodi di depressione quando sono presenti caratteristiche di mania/ipomania
<p>Soddisfatti i criteri per episodio maniaco e 3 o più sintomi depressivi tra i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disforia o umore depresso • Aneconomia • Rallentamento psicomotorio quasi tutti i giorni (osservato dagli altri, non sensazione soggettiva di lentezza) • Astenia o perdita di energia • Sensazione di inadeguatezza o eccessivo o inappropriato senso di colpa (non semplicemente il senso di colpa per essere malati) • Pensieri ricorrenti di morte (non solo la paura di morire), ideazione suicidaria ricorrente o tentativi di suicidio 	<p>Soddisfatti i criteri per episodio depressivo maggiore e 3 o più sintomi maniacali/ipomaniacali tra i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umore elevato, espanso • Autostima ipertrofica o grandiosità • Maggiore loquacità del solito o spinta continua a parlare • Fuga delle idee • Aumento dell'energia o dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa, scolastica o sessuale) • Eccessivo coinvolgimento in attività che hanno un alto potenziale dannoso • Diminuito bisogno di sonno

rappresentino espressioni diverse di una stessa condizione morbosa.

Dal punto di vista diagnostico, per migliorare l'accuratezza e il riconoscimento precoce in ambito clinico, il Criterio A per gli episodi maniacali e ipomaniacali del DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5*) pone ora l'accento sui cambiamenti di attività, di energia e di umore. La diagnosi nel DSM-IV di disturbo bipolare di tipo I, che per l'episodio misto richiedeva di soddisfare pienamente i criteri per entrambi, mania ed episodio depressivo maggiore, è stata rimossa, mentre un nuovo "identificatore" con "caratteristiche miste" è stato aggiunto nel DSM-5 [4]. Tale "identificatore" può essere applicato agli episodi indicati nella **Tabella 1** [4]:

Una parte non trascurabile di pazienti con diagnosi di grave episodio depressivo presentano anche sintomi maniacali [5]. La depressione maggiore associata a sintomi maniacali o ipomaniacali è comunemente chiamata depressione mista. Sintomi depressivi sub-sindromici sono stati riportati anche durante la mania nel 25-40% dei pazienti [6-8]. Non vi è uniformità terminologica in letteratura e vi è una tendenza a utilizzare termini come "mania mista", "depressione durante mania" e "mania disforica".

La terapia

La terapia del disturbo bipolare può essere complessa e mettere a dura prova le capacità del clinico. Si tratta infatti di un disturbo con molte sfaccettature e un'ampia variabilità anche in riferimento al decorso e alla soggettività individuale. In termini generali, i presidi terapeutici maggiormente utilizzati sono il litio, gli anticonvulsivanti e gli antipsicotici atipici in quanto dotati di azione stabilizzante il tono dell'umore. Nel caso di episodi di depressione maggiore, anche gli antidepressivi possono giocare un ruolo importante ma sempre accompagnati dagli stabilizzanti dell'umore, per evitare prevedibili viraggi verso la fase eccitativa e per ridurre gli elementi eccitativi nell'ambito della depressione. Gli antidepressivi, tuttavia, non si adattano in maniera ottimale alla disforia di questi pazienti e se non ben dosati possono aumentare il rischio di recidive e di suicidio.

Fra tutti i farmaci prescritti, il litio è invece quello che più si adatta alla gestione dei pazienti affetti da disturbo bipolare. Sin dalla sua prima introduzione nel 1949, il litio ha rivoluzionato la terapia dei disturbi dell'umore. La terza rivoluzione, quella biologica, nell'ambito della psichiatria si può far risalire alla scoperta di John

Cade (1949). Successivamente, nel 1952, Schou, uno psichiatra danese, iniziò a interessarsi al litio conducendo uno studio in doppio cieco controllato con placebo. Lo studio di Schou (1954) confermò l'osservazione di Cade, sottolineando che il litio apportava un miglioramento sintomatico alla mania e che quando il paziente interrompeva la terapia si verificava una recidiva. Fu allora che il litio fu lanciato nel mondo della psichiatria a livello internazionale.

Nei primi anni '70 vennero condotti trials clinici atti a definire le proprietà terapeutiche del litio rispetto al placebo e ad altri farmaci, e si affermò il valore della terapia profilattica con litio per la malattia maniaco-depressiva. A tali evidenze si aggiunsero quelle dei primi anni '80 e successivamente il trattamento con litio ha continuato a riservare sorprese nel corso degli anni. Proprio a questo proposito, negli anni '90 sono state pubblicate alcune evidenze cliniche che dimostravano come quest'ultimo fosse l'unico farmaco con evidente azione anti-suicidaria nei pazienti con disturbo bipolare.

In merito agli studi più recenti, Hayes e colleghi hanno condotto una ricerca che si è posta l'obiettivo di valutare quale tra le opzioni terapeutiche disponibili per il paziente con disturbo bipolare avesse comportato un maggior numero di fallimenti terapeutici in termini di interruzione della terapia oppure di aggiunta di un altro stabilizzante dell'umore. I risultati dello studio hanno evidenziato che i pazienti in terapia con litio hanno sospeso meno frequentemente il trattamento rispetto ai pazienti trattati con stabilizzanti dell'umore, antipsicotici, antidepressivi o benzodiazepine [9].

I pazienti in trattamento con litio sembrano inoltre non risentire della storia della malattia, infatti, indipendentemente dal numero di episodi e dalla prognosi meno favorevole rispetto a pazienti che hanno risposto più efficacemente, coloro che sono trattati con litio ottengono comunque miglioramenti significativi rispetto ad altre opzioni terapeutiche [10].

Il litio ha anche dimostrato di essere il principale agente anti-suicidario. Ciò appare come una caratteristica terapeutica molto importante, dato che il rischio di suicidio è un problema centrale nell'ambito del disturbo

bipolare. I pazienti possono essere a maggiore rischio se si rilevano fasi disforico-irritabili, se sono presenti agitazione e ansia e in casi di impulsività e aggressività, e se tali stati si presentano nell'ambito di episodi depressivi la terapia antidepressiva è controindicata. I benefici anti-suicidari del litio sono legati al fatto che esso non solo consente una solida stabilizzazione dell'umore, ma anche una consolidata azione di contrasto nei confronti del rischio di suicidio [11]. Tali effetti sembrano essere nettamente superiori rispetto a qualsiasi altra terapia indicata per il disturbo bipolare. L'efficacia del litio è inoltre correlata alla modalità di sospensione del farmaco: sospensioni rapide possono infatti causare un aumentato rischio di nuove fasi depressive o maniacali, oltre a un maggiore rischio di suicidio, rispetto alla sospensione graduale. Pazienti trattati nuovamente con litio dopo la sospensione sembrano beneficiarne in maniera pressoché analoga agli utilizzi precedenti, manifestando soltanto una lieve riduzione degli effetti terapeutici [12-14].

L'obiettivo del trattamento è in ogni caso la stabilizzazione dell'umore, che deve essere realizzata attraverso l'utilizzo di trattamenti ad azione modulante l'umore, diversificati a seconda della fase della malattia: acuta o di mantenimento. È necessario tener presente che i pazienti affetti da disturbo bipolare manifestano sintomi per buona parte della loro vita e la sintomatologia depressiva è di gran lunga predominante rispetto a quella depressiva maniacale [15].

Studi naturalistici confermano che l'assunzione regolare di litio ha la capacità di modificare il decorso del disturbo bipolare prevenendo le recidive con un'efficacia superiore rispetto agli altri trattamenti, come dimostrato dall'analisi complessiva dei dati disponibili a oggi [16]. Il litio appare efficace anche nella depressione unipolare, proponendosi come agente per la terapia di mantenimento a lungo termine, come dimostrano diverse gerarchie di evidenze, sebbene l'azione terapeutica appaia più modesta rispetto all'utilizzo nel disturbo bipolare [17].

Esistono differenti formulazioni di litio. L'utilizzo di litio solfato a rilascio prolungato* rappresenta

*Nota: Prodotto attualmente non commercializzato in Italia, reperibile presso lo Stato della Città del Vaticano e all'estero.

un'opzione terapeutica di grande vantaggio per il clinico, in quanto permette di avere concentrazioni plasmatiche di litio costanti, minimizzando al contempo gli effetti indesiderati spesso associati ai picchi di concentrazione tipici delle formulazioni a rilascio standard. Questo facilita l'aderenza alla terapia e consente di ridurre le difficoltà correlate a regimi terapeutici a volte poco compatibili con le

caratteristiche cliniche dei disturbi bipolari. La formulazione a rilascio prolungato permette inoltre di minimizzare gli effetti renali potenzialmente lesivi, legati ai picchi di concentrazione che danneggiano i glomeruli renali. Una concentrazione costante protegge nei confronti di tali danni e dunque facilita la terapia a lungo termine, evitando il manifestarsi di insufficienza renale.

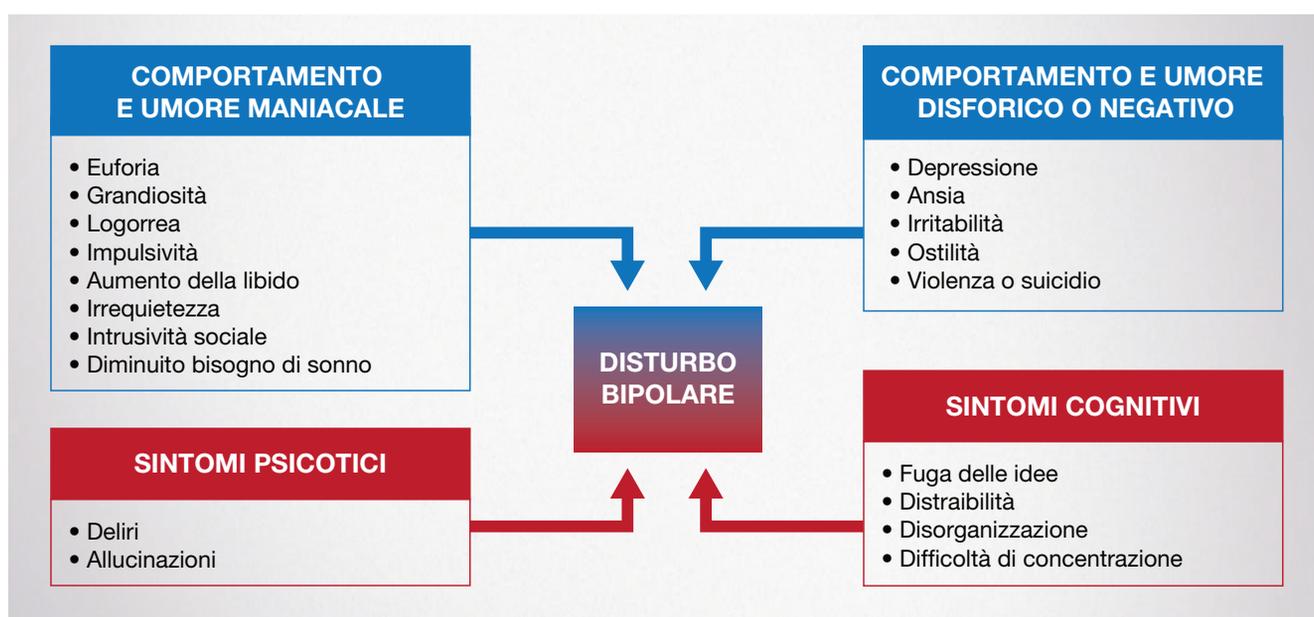


Figura 1. Sintomi bersaglio nel disturbo bipolare nell'episodio critico.

Casi clinici

Al fine di illustrare i vantaggi della terapia con litio e in particolare della formulazione a rilascio prolungato*, vengono riportati dieci casi clinici tratti dall'esperienza professionale. I casi clinici non sono stati selezionati sulla base dell'esito del trattamento ma come quelli rappresentativi e illustrativi delle difficoltà della terapia, così pure dei vantaggi del trattamento.

1. Caso clinico

M.A., donna di 38 anni, divorziata con due figli, al momento convive con il compagno ed è impiegata

presso un ente pubblico. Giunge alla nostra osservazione presentando un'elevazione del tono dell'umore caratterizzata da ansia, agitazione e irritabilità, dopo essere stata ricoverata tre mesi prima per la medesima sintomatologia associata a un tentativo di suicidio. Al momento del primo colloquio la paziente è lucida e orientata nei tre assi, disponibile e accessibile al colloquio. L'eloquio è fluido e improntato sulle caratteristiche tipiche della depressione. La paziente sostiene lo sguardo dell'esaminatore, nega fenomeni dispercettivi, mentre non si apprezzano disturbi della forma e del contenuto del pensiero. L'umore è sostanzialmente depresso con note disforico-irritabili. Si rileva

*Nota: Prodotto attualmente non commercializzato in Italia, reperibile presso lo Stato della Città del Vaticano e all'estero.

una discreta quota di ansia libera; la paziente inoltre riferisce insonnia iniziale e terminale. Al momento del colloquio nega idee, propositi e intenti suicidari. In anamnesi reca una storia di disturbo bipolare di tipo II, trattato con vari cicli di terapia farmacologica prescritti da tre psichiatri diversi. La paziente ha presentato fasi di elevazione del tono dell'umore con irrequietezza, diminuito bisogno di sonno, logorrea, tendenza a spendere cifre superiori alle proprie possibilità, episodi di agitazione, ansia e incapacità a concentrarsi sul lavoro. Nell'anamnesi si rilevano inoltre almeno altri due episodi depressivi, caratterizzati da tendenza al pianto, sonnolenza, incapacità ad alzarsi dal letto, sentimenti di autosvalutazione e idee di suicidio. Nell'ultimo episodio depressivo, nella fase di miglioramento della sintomatologia la paziente ha iniziato a virare verso un aumentato tono dell'umore con ansia, agitazione e irritabilità. Alle prese con tale condizione clinica, ha tentato il suicidio ingerendo numerose compresse di farmaci prescritti dallo psichiatra curante e pertanto è stata ricoverata presso un reparto psichiatrico della sua zona di residenza. Durante la degenza la paziente è stata trattata con olanzapina 5 mg 1 cpr la sera, lamotrigina 200 mg/die, lorazepam 2,5 mg 1 cpr al mattino e una la sera, promazina 20 gocce la sera, ed è stata poi dimessa con terapia simile a quella effettuata durante il ricovero. Non si rilevano malattie degne di nota in anamnesi tranne le comuni malattie esantematiche dell'infanzia e non vi è familiarità per disturbi psichiatrici. La storia clinica rivela che la paziente, pur avendo ricevuto alcuni approcci terapeutici per il disturbo bipolare, non ha risposto presentando remissione della sintomatologia e un discreto numero di sintomi è perdurato nel tempo.

La necessità di provvedere a un'adeguata profilassi per la paziente, a una migliore stabilità del tono dell'umore e di proteggerla dal ripresentarsi del rischio di suicidio induce il clinico a prescrivere litio solfato a rilascio prolungato* al dosaggio di 660 mg 1 cpr da assumere al mattino e alla sera, a cui associa quetiapina 200 mg a rilascio prolungato per ottenere un

migliore riposo notturno e per incidere fin da subito sui sintomi diurni.

Al primo dosaggio la litiemia è pari a 0,7 mEq/L. Dopo circa un mese la paziente presenta un netto miglioramento del quadro clinico. La stabilizzazione dell'umore è ottimale: le note di irritabilità, disforia e demoralizzazione sono pressoché scomparse. La paziente ha iniziato a dormire regolarmente e i momenti di agitazione si sono ridimensionati fino a essere assenti in alcune giornate. Il rischio di suicidio valutato con scale *ad hoc*, come ad esempio la *Columbia Suicide Severity Rating Scale*, è praticamente nullo. La paziente è regolarmente seguita con cadenza in media ogni mese e mezzo presentando una litiemia sovrapponibile a quella iniziale. Il trattamento con quetiapina viene progressivamente ridotto a 50 mg. Nell'arco di due anni la paziente mostra stabilità del tono dell'umore nella maggior parte del tempo, essendo esente da episodi di eccitamento o di depressione del tono dell'umore. Gli effetti indesiderati del litio sono pressoché assenti. La paziente non riferisce sintomi clinicamente osservabili. Si sono notate piccole variazioni a carico degli ormoni tiroidei che sono state corrette con successo introducendo, dopo circa sei mesi di terapia, una compressa di tiroxina da 50 mcgr. L'ecografia tiroidea e il consulto con l'endocrinologo non evidenziano elementi degni di nota.

2. Caso clinico

M.C. è un uomo di 62 anni, divorziato e attualmente impiegato presso un'azienda privata. Giunge presso il nostro ambulatorio nel 2013, in seguito a un tentativo di suicidio e al conseguente ricovero nel reparto SPDC (Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura). Al primo colloquio il paziente presenta una sintomatologia depressiva con tematiche di colpa e fallimento, oltre che ideazione suicidaria.

La storia psicopatologica del paziente viene fatta risalire all'età di circa 16 anni quando, a seguito della fine di una relazione, ha sviluppato una sintomatologia di tipo depressivo caratterizzata da deflessione del tono dell'umore, ansia libera e somatizzata, forte

*Nota: Prodotto attualmente non commercializzato in Italia, reperibile presso lo Stato della Città del Vaticano e all'estero.

componente apatico-abulico-anedonica, iperfagia e insonnia di tipo centrale. All'epoca, con l'introduzione di una terapia farmacologica a base di paroxetina (antidepressivo) e delorazepam (benzodiazepina), si ottiene una risoluzione della sintomatologia in circa 6 mesi. Il paziente negli anni successivi mantiene un buon funzionamento sul piano prima universitario (laurea in giurisprudenza) e poi lavorativo (diversi incarichi come ricercatore e numerose pubblicazioni); in ambito relazionale mantiene una vita sociale soddisfacente e relazioni sentimentali valide.

Tale situazione perdura fino a quando iniziano delle problematiche relazionali sul posto di lavoro, con il ripresentarsi di una sintomatologia di tipo depressivo che richiede nuovamente una terapia farmacologica con antidepressivi. La remissione clinica è solo parziale con due ricadute nel corso di qualche mese. Il paziente subisce un grave lutto per il suicidio di una sua compagna del tempo.

All'età di circa 36 anni il paziente sviluppa una sintomatologia "maniforme", caratterizzata da innalzamento del tono dell'umore, aumento dell'energia, aumento delle attività finalizzate, riduzione della necessità di dormire. In tale occasione il paziente spende un'ingente somma di denaro per oggetti dedicati al suo hobby (modellismo di aerei). Per questo motivo, lo specialista psichiatra introduce una terapia stabilizzante il tono dell'umore con acido valproico (*mood stabilizer*, MS), che determina un temporaneo miglioramento sul piano clinico ma con diverse ricadute sia di tipo depressivo che ipomaniacale. Viene posta diagnosi di disturbo bipolare di tipo I. Il paziente mantiene comunque un buon funzionamento, si sposa e ha un figlio.

Nel 2014 il paziente presenta una nuova fase di tipo maniacale, caratterizzata questa volta anche da un aumento delle spese economiche ben al di sopra delle sue possibilità, che porta a gravi problemi familiari e alla successiva separazione e al divorzio dalla moglie. Per tale motivo il paziente viene ricoverato presso una Casa di Cura dove gli viene modificata la terapia farmacologica con un add-on di antipsicotici.

In seguito, l'oscillazione dell'umore sfocia in una grave fase depressiva con una marcata componente di colpa che lo porta a un tentativo di suicidio per inge-

stione di farmaci e quindi a un nuovo ricovero, questa volta in un Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura.

Giunge al nostro ambulatorio e, in considerazione delle diverse ricadute e alle tematiche legate al suicidio, viene introdotta una terapia con litio carbonato a dosi crescenti a partire da 150 mg/die fino a 300 mg/die nel corso di una settimana; *Global Assessment of Functioning* (GAF) [40 pt], *Hamilton Depression Rating Scale-D* (HAM-D) [23 pt], *Scale for Suicide Ideation* (SSI) [29 pt].

Al primo controllo ematochimico la concentrazione di litio è di circa 0,5 mEq/L e non emergono alterazioni della funzionalità renale o tiroidea; l'elettrocardiogramma risulta nella norma. Nei mesi successivi il paziente mostra, in relazione alle difficoltà familiari, una nuova fase maniforme con ridotto bisogno di dormire e aumento dell'attività finalizzata. Per tale motivo si aumenta il dosaggio di litio carbonato a 450 mg/die (in due somministrazioni, mattina e sera) e successivamente a 600 mg/die (300 mg 1 cpr mattina e sera). In questa fase il paziente presenta una litiemia di 0,7 mEq/L. Tuttavia, a seguito di tremori e della persistenza di sintomi eccitatori, si decide di assicurare una litiemia più stabile introducendo il litio solfato 660 mg 1+1/2 cpr in un'unica somministrazione serale.

Da ormai 13 mesi il paziente presenta una stabilizzazione del quadro clinico [scala di Hamilton D, GAF, *Clinical Global Impression* (CGI), scala di Beck] con delle lievi fasi apatico-abuliche che non soddisfano i criteri per essere definite come "episodi depressivi", e con un sostanziale miglioramento delle condizioni sociali e lavorative. *Global Assessment of Functioning* (65 pt), *Hamilton Depression Rating Scale-D* (16 pt), *Scale for Suicide Ideation* (17 pt).

Non si sono più ripresentate delle recidive e la terapia farmacologica è ben tollerata.

3. Caso clinico

Giunge alla nostra osservazione L.B., di anni 42, coniugato, impiegato in un ente pubblico. Al momento della visita egli appare vigile, lucido e orientato nei tre assi. Accede al colloquio con disponibilità, sufficientemente curato nell'aspetto e nella cura della persona, con mimica improntata alla tristezza. L'eloquio

appare normale per ritmo e produttività, mentre si denota una lieve agitazione sul piano psicomotorio. Non emergono alterazioni formali e del contenuto del pensiero, né dispercezioni. Il tono dell'umore emerge come deflesso con note disforiche e si rileva la presenza di una quota d'ansia libera e somatizzata. Il paziente riferisce alterazioni del ritmo sonno-veglia, angoscia e ansia al risveglio e nega idee, intenti e propositi suicidari.

L'esordio psicopatologico viene fatto risalire al 2005 quando, in seguito a problematiche in ambito lavorativo, il paziente avrebbe sviluppato una sintomatologia caratterizzata da astenia, apatia, perdita degli interessi, deflessione del tono dell'umore e ideazione suicidaria non strutturata. Per tale motivo è stato seguito da uno specialista neurologo che gli avrebbe prescritto una terapia a base di un antidepressivo (sertralina) e una benzodiazepina (alprazolam), a dosaggi imprecisati e con solo parziale miglioramento. A giugno del 2007 il paziente sviluppa un episodio ipomaniacale caratterizzato dalla presenza di acquisti superiori alle proprie possibilità, ridotta necessità di dormire, maggiore loquacità e maggiore interesse sessuale; a seguito di quest'ultimo aspetto, sperimenta problematiche nell'ambito della relazione di coppia. Nel corso di una crisi di agitazione psicomotoria è ricoverato in regime di trattamento sanitario obbligatorio (TSO), presso il Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura della zona di residenza e poi in una Casa di Cura. Successivamente è seguito presso il Centro di Salute Mentale con una terapia a base di sodio valproato (900 mg/die) e risperidone (1 mg/die).

Progressivamente, nel corso degli anni, il paziente sviluppa sempre maggiori tensioni emotive soprattutto in ambito lavorativo con deflessione del tono dell'umore, disforia, crisi di ansia libera e un profondo sentimento di inadeguatezza. Trattato prima della nostra conoscenza con antidepressivi (citalopram 20 mg/die), ha sviluppato progressivamente l'alternanza di eccitamento e di depressione del tono dell'umore con maggiore preponderanza della fase depressiva, pochi intervalli liberi e brevi periodi di ipomania. Ta-

le quadro ha ridotto sempre più il funzionamento del paziente sul piano lavorativo con crescente demoralizzazione e un pervasivo senso di fallimento.

La diagnosi assegnata a questo paziente è disturbo bipolare di tipo II. La terapia prescritta è litio solfato compresse a rilascio prolungato* da 660 mg, mattina e sera. La prima litiemia dopo 5 giorni è pari a 0,6 mEq/L. Al paziente viene anche prescritto valproato (300 mg/die), olanzapina (2,5 mg/die), promazina gocce (15 gocce/die), alprazolam (2 mg/die). Successivamente, il paziente mostra un innalzamento del tono dell'umore con ridotto bisogno di sonno (3-4 ore per notte), aumento dell'attività ludica che si manifesta soprattutto con un esagerato bisogno di recarsi in palestra, acquisto di attrezzature per lo sport e pianificazione di viaggi in posti esotici. In questa fase viene prescritto litio solfato a rilascio prolungato* 660 mg alla dose di 1+1/2 cpr in un'unica somministrazione serale. Il paziente dopo circa 10 giorni appare nettamente migliorato; sebbene permangano le difficoltà nel dormire, l'attività ludica è diminuita e la concentrazione sul lavoro aumentata.

4. Caso clinico

S.A., anni 43, celibe, dirigente di una grande azienda alberghiera, giunge a visita lamentando la difficoltà di trovare una motivazione per affrontare la vita e di poter fare "cose belle". Comunica di aver avuto un contatto con uno psichiatra che gli ha prescritto una terapia con valproato chrono 500 mg 1 cpr/die, quetiapina 300 mg RP 1 cpr/die e dosi non meglio precisate di benzodiazepine. Riferisce di aver interrotto alcuni mesi prima del nostro incontro la relazione con la propria fidanzata, che durava da alcuni anni. A seguito di questo evento ha sperimentato abbassamento del tono dell'umore e perdita di peso. Più recentemente, è stato notato assumere comportamenti incongrui al proprio ruolo dirigenziale: il paziente non rispetta più l'orario lavorativo, l'abbigliamento non è consono con il luogo di lavoro e spende l'intero stipendio poco dopo averlo percepito per spese superflue, regalando il denaro oppure nel gioco

*Nota: Prodotto attualmente non commercializzato in Italia, reperibile presso lo Stato della Città del Vaticano e all'estero.

d'azzardo. Si rileva una marcata promiscuità sessuale con frequentazioni di partner sempre diversi anche nell'ambito lavorativo e ogni giorno della settimana. Il paziente riferisce inoltre assunzione di alcool con modalità incongrue e un'infanzia caratterizzata da solitudine, sebbene potesse ritenersi soddisfatto dal punto di vista dell'agiatezza familiare. Fin da adolescente descrive episodi di bipolarità che tuttavia non gli hanno impedito di raggiungere un grado di competenza professionale di altissimo valore, con conoscenze e abilità manageriali tra le più accreditate. Dice anche di assumere circa 10 caffè al giorno e di aver fatto uso di cannabis e cocaina in passato. Nega idee, propositi e intenti suicidari. La diagnosi formulata è di disturbo bipolare di tipo I, che a suo dire gli ha impedito di formare una famiglia. Gli viene prescritta quindi la seguente terapia: litio 300 mg 1 cpr al mattino e 1 cpr la sera; litio 150 mg 1 cpr a pranzo; sodio valproato + acido valproico 500 mg 1 cpr a pranzo; alprazolam 20 gocce la sera. La prima litiemia è pari a 0,8 mEq/L e gli esami ematochimici sono nella norma. Fin dall'inizio il paziente riferisce tremori marcati agli arti superiori che gli impediscono di lavorare e che, a suo dire, lo mettono a disagio nei confronti di colleghi e amici. Viene mantenuta la stessa terapia, tuttavia dopo circa quindici giorni egli continua a lamentare la presenza dei tremori. Si decide dunque di sostituire il litio a rilascio standard con il litio solfato a rilascio prolungato*, alla dose di 660 mg 1 cpr mattina e sera. Al controllo dopo circa quindici giorni il paziente riferisce la quasi scomparsa dei tremori con migliore tollerabilità generale. Dopo circa un mese di trattamento, descrive una netta diminuzione dei comportamenti incongrui ed esagerati: nello specifico, riferisce migliore concentrazione durante il lavoro e migliore attitudine anche con il rispetto degli orari e delle regole, diminuzione della promiscuità sessuale e frequentazione di una persona di sesso femminile con la quale condivide parte del tempo libero. Il paziente ci comunica inoltre di aver migliorato la gestione del denaro riducendo gli acquisti superflui e superiori alle proprie disponibilità.

5. Caso clinico

B.V. di anni 25, nubile, studentessa universitaria, giunge alla nostra osservazione nel novembre del 2015, condotta dai genitori, per il ripresentarsi di pensieri a carattere suicidario. Da alcune settimane non è riuscita ad accedere ai corsi di specializzazione universitaria e tale situazione l'ha fatta sentire allontanata, "respinta", con un sempre maggiore senso di svuotamento che le avrebbe fatto pensare al suicidio. Riferisce di non sentire più la necessità di vivere e tali dichiarazioni vengono fatte con profondo distacco e freddezza. Parla del pensiero di "sparire" e di come questo si potrebbe configurare, oltre che con la morte, anche con la possibilità di abbandonare casa e vivere senza una fissa dimora. Ha dato disposizioni in merito di non cercarla e in caso di morte ha chiesto di donare il corpo alla scienza, avere un funerale laico ed essere cremata. Al colloquio la paziente è precisa nelle descrizioni degli eventi e dei vissuti; la voce monotona; la mimica rigida e poco mobile, lo sguardo fisso ma attento sull'interlocutore. Non sono emerse alterazioni formali del pensiero, né dispercezioni; il contenuto era polarizzato sulle problematiche negli studi, l'umore misto ed erano presenti idee di morte tuttavia non strutturate su un umore depresso o su una perdita di speranza, ma più su un senso di vergogna e fallimento. Riferisce di un'infanzia trascorsa senza caratteristiche degne di nota dal punto di vista anamnestico; si descrive come una bambina "normale", educata, obbediente e mite. Nell'adolescenza comunica di aver mostrato scarso interesse per le relazioni (pochi amici e nessuna relazione sentimentale, pochi interessi extra-scolastici) ed elevata concentrazione nello studio: supera brillantemente la maturità scientifica (nel 2009) e si iscrive alla facoltà di giurisprudenza. Nel 2010 subisce la morte del fratello per suicidio. Ci descrive quindi una profonda depressione, aggressività, impulsività e vari tentativi di suicidio. Nel 2010 comincia a sviluppare un disturbo del comportamento alimentare con condotte in senso restrittivo e poi compensatorie (attività fisica). Si rivolgeva perciò a uno specialista psichiatra che imposta una

*Nota: Prodotto attualmente non commercializzato in Italia, reperibile presso lo Stato della Città del Vaticano e all'estero.

terapia farmacologica a base di antidepressivi (fluoxetina) e stabilizzanti dell'umore (valproato). Lo studio diventa sempre più una certezza identitaria che le dà grandi soddisfazioni e che la fa sentire anche diversa dal resto della sua famiglia. A seguito della fine di un rapporto sentimentale, la paziente comincia a sviluppare una sintomatologia caratterizzata da umore depresso associato a insonnia iniziale (per la quale iniziava ad assumere lormetazepam), sensazione di possedere grande energia con ipertrofia dell'autostima. Presenta inoltre maggiore loquacità e sperimenta maggiore desiderio sessuale, con promiscuità marcata. Inizialmente la paziente non chiede alcun tipo di aiuto specialistico e tenta di gestire la sua condizione aumentando l'assunzione di benzodiazepine fino a dosi notevoli. Un primo contatto con il Centro di Salute Mentale per tentare di arginare l'abuso di benzodiazepine non consegue una sufficiente aderenza da parte della paziente. Lo studio e il rendimento universitario inevitabilmente continuano a calare, provocandole un senso di scoramento ma soprattutto di profonda vergogna verso professori e colleghi e di sconfitta fino a quando, a novembre 2014, compie un tentativo di suicidio (stato misto; impulsività acritica). La diagnosi della paziente è riconducibile alla categoria degli stati misti con il riconoscimento della depressione maggiore ricorrente e sintomi maniacali.

Si decide, in base alla storia clinica e alla valutazione psicopatologica attuale, di prescrivere litio carbonato (600 mg/die, in due somministrazioni) e olanzapina 5 mg/die. La paziente accetta di seguire le nostre indicazioni farmacologiche, anche se mostra un certo timore di prendere peso e di non riuscire a concentrarsi. È comunque motivata e si affida al nostro ambulatorio. I colloqui nel primo periodo hanno una cadenza settimanale e avvengono insieme a una psicologa clinica del nostro Centro. La paziente sembra "razionalizzare" l'ideazione suicidaria e già nel giro di qualche settimana il rischio di suicidio sembra essere basso. Appare progressivamente critica, non tanto verso le conseguenze definitive che tale atto avrebbe, quanto per le conseguenze in termini di invalidità a

cui si è resa conto di poter andare incontro in caso fallisse il tentativo.

Il nucleo delle problematiche è sempre in relazione alle difficoltà nello studio e alla necessità di poter accedere a una scuola di specializzazione. Parla dell'università come del suo unico problema. Successivamente riesce a fare un piano studi e a organizzare un progetto da presentare ai docenti. Studia a casa da sola perché non riesce a tornare in facoltà per il senso di vergogna che questo le provocherebbe (il fatto che non abbia superato un esame di abilitazione per lei è una cosa intollerabile da sostenere di fronte agli altri). La dipendenza da lormetazepam è molto ridotta e la paziente assume una bottiglietta ogni tanto (1 a settimana), sempre la sera, per "interrompere" le giornate. La litiemia è 0,6 mEq/L e comincia a prendere peso. Si propone inoltre un approccio di psicoterapia per provare a lavorare sulla sua storia e cercare di ridimensionare (almeno momentaneamente) le sue aspettative in termini di ambizioni lavorative. Quello che ci colpisce ogni volta è la sua incapacità di mostrare una seppur minima risposta affettiva alla narrazione della sua vita nei suoi aspetti più drammatici. Ascolta la ricostruzione dei vari eventi della sua vita sempre con una certa distanza interna, dando quasi la sensazione di essere spettatrice. È fredda, lucida e racconta episodi di binge eating e un peggioramento della dipendenza da benzodiazepine in relazione all'avvicinarsi della consegna dei progetti per l'università. Nelle ultime settimane il peso corporeo peggiora (aumento totale di 15 kg) e la paziente lamenta inoltre il perdurare di tremori, precedentemente insorti, ma di minore entità. Le condizioni cliniche suggeriscono l'introduzione di quetiapina RP (150 mg/die) e di litio solfato a rilascio prolungato* in dosi di 660 mg, mattina e sera. La paziente presenta buona tollerabilità alla nuova terapia, la stabilizzazione dell'umore appare efficace e i tremori scompaiono. La prima litiemia disponibile è di 0,8 mEq/L.

A distanza di circa un anno la paziente non ha più avuto stati misti della gravità descritta e dunque si è

*Nota: Prodotto attualmente non commercializzato in Italia, reperibile presso lo Stato della Città del Vaticano e all'estero.

notato il venir meno della promiscuità e dei sintomi eccitativi nell'ambito del disturbo depressivo. Il rendimento universitario è tornato a un buon livello con frequenza ai corsi e l'accesso a un corso di perfezionamento desiderato da anni.

6. Caso clinico

La paziente, di anni 39, vive col compagno e svolge attività di impiegata in un'azienda di confezioni alimentari al mattino e di cameriera in una pizzeria alla sera. Giunge alla nostra osservazione raccontando dell'attività lavorativa e di relazione prima dell'insorgenza dello stato depressivo. Si descrive come molto efficiente nel proprio lavoro, con un ottimo contatto con i clienti. Riferisce di dormire dalle 4 alle 5 ore per notte; al mattino è sempre energica e ben predisposta ad affrontare la giornata, tuttavia da qualche tempo, anche secondo il suo compagno, vi sono stati cambiamenti nel senso di un peggioramento di alcune attività. La paziente riferisce alcune frequentazioni sessuali con clienti del locale dove presta servizio la sera. La cura dell'aspetto fisico è divenuta esasperata con abbigliamento provocante e a volte poco adatto alle circostanze. Inoltre, proprio in considerazione dell'abbigliamento, la paziente ha affrontato spese superiori alle proprie possibilità, mettendo in serio pericolo il budget familiare e ha iniziato a far uso di cocaina spesso associata alle frequentazioni fuori dal rapporto di coppia. Comunica infine che da alcuni mesi ha sperimentato un senso di grande prostrazione, incapacità ad alzarsi dal letto, tristezza vitale, incapacità a compiere le proprie mansioni lavorative. Recatasi da uno psichiatra, ha ricevuto una terapia a base di paroxetina 20 mg/die e alprazolam 0,50 mg 1 cpr la sera. La paziente non ha tratto beneficio da tale terapia e al contempo ha iniziato a sperimentare maggiore irritabilità, un senso di malessere interno verosimilmente collocabile nell'ambito della disforia, agitazione, e ansia. Anche l'insonnia è peggiorata. La paziente viene inquadrata nell'ambito del disturbo bipolare II. La terapia iniziale è litio carbonato 300 mg mattina e sera, valproato chrono 300 mg 1 cpr; olan-

zapina 2,5 mg 1 cpr la sera. La paziente torna al controllo dopo circa due settimane riferendo un lieve miglioramento; la litiemia è 0,2 mEq/L. Al colloquio, la paziente ammette di aver preso il litio saltuariamente, in quanto a suo dire l'assunzione di questo farmaco le causa malessere gastrico. Viene prescritto litio solfato a rilascio prolungato* 660 mg 1/2 cpr al mattino e 1 la sera. Dopo circa due settimane la paziente riferisce l'assenza dei disturbi gastrici e una migliore stabilità del tono dell'umore. La prima litiemia è pari a 0,7 mEq/L; il valore si è stabilizzato per i sei mesi di osservazione permettendole una migliore gestione della vita quotidiana. La paziente ha iniziato a dormire più regolarmente e ha deciso, dopo circa tre mesi di trattamento con litio solfato, di abbandonare il lavoro serale e di dedicarsi dunque a un solo lavoro. Questa scelta si è associata a una migliore consapevolezza della malattia che ha anche indotto la paziente a smettere l'uso di cocaina e a dedicarsi al solo rapporto di coppia, con l'intento di tutelare la famiglia gestendo in modo più corretto le spese e l'uso del denaro.

7. Caso clinico

La paziente A.R., 56 anni, vedova con un figlio, impiegata presso un istituto di produzione cinematografica, giunge alla nostra osservazione nel novembre del 2015, dopo molti anni di trattamenti farmacologici presso diversi specialisti.

A 24 anni presentava il suo primo episodio depressivo, caratterizzato da una improvvisa stanchezza, pianto, iperfagia, insonnia centrale, sensazione di inadeguatezza sul lavoro (la paziente si occupava a quel tempo di una neonata di pochi mesi), marcata ansia libera e pensieri di controllo ossessivo (contava sempre dei numeri dispari nella sua testa). Per tale motivo è stata visitata da uno psichiatra e trattata farmacologicamente con paroxetina (AD) ma con scarso beneficio. La paziente di fatto, ha mostrato frequenti episodi di irrequietezza, insonnia e tensione interna con varie modifiche alla terapia farmacologica fino all'assunzione di amitriptilina e varie benzodiazepine. La paziente è andata incontro a un progressivo

*Nota: Prodotto attualmente non commercializzato in Italia, reperibile presso lo Stato della Città del Vaticano e all'estero.

peggioramento clinico e ha effettuato 3 tentativi di suicidio con ingestione di farmaci, di cui almeno uno ad alto rischio che ha comportato il ricovero in clinica. Nel 2006, a seguito di un grave lutto familiare causato da un incidente sul lavoro del marito di cui la paziente è stata testimone, ha manifestato disturbo post traumatico da stress. Erano presenti immagini e ricordi intrusivi dell'accaduto, sogni disturbanti, ipervigilanza, difficoltà di concentrazione, esagerate risposte di allarme, irritabilità, difficoltà di addormentamento. La paziente è stata sostenuta farmacologicamente con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e mediante psicoterapia, inizialmente di sostegno e poi con una tecnica particolare per affrontare l'evento (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*, EMDR).

Negli anni la paziente è riuscita ad affrontare l'evento cercando di reagire e provando a occuparsi della figlia con l'aiuto di parenti e amici. Con il tempo ha ripresentato una sintomatologia depressiva con forte apatia e anedonia, deflessione dell'umore, pensieri di morte, insonnia centrale, forti vissuti di rovina che si alternavano ciclicamente con periodi di aumento delle energie, riduzione del sonno, innalzamento del tono dell'umore e aumento delle attività finalizzate, tale da configurarsi un quadro di disturbo bipolare di tipo I. La terapia farmacologica è stata modificata con l'aggiunta di acido valproico e alti dosaggi di benzodiazepine, che ha indotto soltanto un parziale beneficio sintomatico. Le fasi depressive e quelle ipomaniformi si alternavano in maniera sempre più ravvicinata fino a una produzione sintomatica mista per la quale ha richiesto un ricovero in clinica.

Alla dimissione, la paziente è stata presa in carico dal nostro ambulatorio e abbiamo iniziato da subito una terapia farmacologica con litio carbonato 300 mg nei primi giorni e poi 600 mg/die nel giro di 10 giorni. Buoni i risultati ematochimici e una litiemia di 0,7 mEq/L. Da un punto di vista sintomatologico la paziente ha mostrato nelle prime settimane nausea ingrossante, oltre a un paio di episodi di diarrea e vomito; per tale motivo abbiamo deciso di passare

alla formulazione di litio solfato a rilascio prolungato* (660 mg/die in monosomministrazione) che è stata da subito meglio tollerata. Non si sono verificati più episodi di intolleranza al farmaco e da un punto di vista psicopatologico la paziente ha mostrato una maggiore stabilizzazione con un solo episodio depressivo importante ma senza nessun altro episodio manifermo. Esegue controlli ematici regolari e ha una buona compliance farmacologica. Attualmente è in psicoterapia per acquisire gli strumenti idonei ad affrontare il grave lutto.

8. Caso clinico

La sig.ra O.L. è una paziente di 53 anni, sposata da circa 20 con due figli di 15 e 19 anni. Lavora come sarta nella boutique di una nota catena di negozi di abbigliamento. Al primo colloquio presso il nostro Servizio, la paziente appare apatica e astenica, il tono dell'umore è deflesso con note disforiche e riferisce insonnia intermedia con frequenti risvegli. Critica un tentato suicidio compiuto a causa della fine di una relazione extraconiugale tramite ingestione di farmaci e per il quale è ricoverata nel reparto di terapia intensiva e successivamente trasferita nel reparto psichiatrico, dove effettua una farmacoterapia a base di litio a rilascio immediato (900 mg/die; litiemia 0,70 mEq/L), olanzapina (15 mg/die) e lorazepam (2,5 mg/die), sebbene sia ancora presente una sfumata ideazione suicidaria non strutturata. Nega l'abuso di alcool, lamenta xerostomia, tremore marcato agli arti superiori e sedazione diurna. In anamnesi riferisce l'esordio psicopatologico all'età di 17 anni, quando avrebbe manifestato una sintomatologia caratterizzata da una condotta alimentare restrittiva, preoccupazioni per il proprio peso, deflessione del tono dell'umore, ansia, insonnia e abuso di sostanze (alcool e cannabis). Per tali sintomi la paziente è stata seguita da uno specialista psichiatra con psicoterapia e farmacoterapia a base di antidepressivi (sertralina), stabilizzatori dell'umore (acido valproico) e benzodiazepine (lorazepam) con parziale beneficio. Dopo circa 5 anni, la paziente ha sospeso la terapia in accordo con il curante e ha con-

*Nota: Prodotto attualmente non commercializzato in Italia, reperibile presso lo Stato della Città del Vaticano e all'estero.

servato un certo benessere per circa 10 anni, quando, poco dopo il matrimonio, avrebbe presentato una deflessione del tono dell'umore, agitazione, vissuti di perdita di speranza e solitudine, ideazione suicidaria, ansia, insonnia e abuso alcolico. A causa di tali sintomi la paziente ha effettuato un ricovero di alcuni mesi in una Casa di Cura psichiatrica, durante il quale ha assunto una terapia a base di antipsicotici (quetiapina), stabilizzatori dell'umore (oxcarbamazepina) e benzodiazepine (delorazepam). Successivamente la paziente ha mantenuto un relativo benessere fino a circa un anno fa, quando ha manifestato grave apatia, anedonia e abulia, deflessione del tono dell'umore, irritabilità e nervosismo, insonnia, abuso alcolico. La diagnosi è stata di disturbo bipolare, episodio misto e abuso alcolico. Allo scopo di ridurre i sintomi probabilmente riconducibili agli effetti collaterali della terapia farmacologica (xerostomia, tremore importante agli arti superiori e sedazione diurna), si propone il passaggio dal litio carbonato a rilascio immediato a litio solfato a rilascio prolungato*, al dosaggio di 1 cpr 660 mg al mattino e la sera, con richiesta degli esami ematici di routine, litiemia ed elettrocardiogramma. Viene ridotto lentamente anche il dosaggio di olanzapina prima a 10 mg/die e poi a 5 mg/die. Dopo circa 2 mesi, la paziente riferisce un importante miglioramento della sedazione e del tremore agli arti superiori, sebbene la xerostomia persista ancora oggi, e un lieve e progressivo miglioramento del tono dell'umore e dell'apatia. Attualmente nega idee, propositi e intenti suicidari e risultano nella norma gli esami ematici e l'ECG. Nel caso qui descritto abbiamo quindi osservato che il passaggio da litio a rilascio immediato a litio a rilascio prolungato* ha determinato un miglioramento dell'ideazione suicidaria e degli effetti collaterali.

9. Caso clinico

S.B. è un paziente di 35 anni, attualmente disoccupato, divorziato senza figli. Al primo colloquio presso il nostro Servizio, il paziente appare poco curato nell'aspetto, cupo in volto, con lo sguardo sfuggente

e il tono di voce flebile, molto teso. Appare evidente al colloquio la presenza di ideazione delirante persecutoria e ipocondriaca e di ideazione suicidaria. Buono il riposo notturno; il tono dell'umore appare gravemente deflesso, con perdita di speranza e di prospettive future. Vengono riferite apatia e clinofilia durante tutto il corso della giornata, con peggioramento alla sera. Sono presenti inoltre grave ritiro sociale e grave compromissione delle relazioni e delle attività lavorative e quotidiane. Il paziente riferisce anche un importante tremore agli arti superiori, dopo inizio della terapia farmacologica prescritta nell'ultimo ricovero. L'anamnesi riporta uno stato di benessere fino all'età di 25 anni, quando a seguito di un trasferimento in Asia per cause lavorative (il paziente era fotoreporter), avrebbe presentato una sintomatologia caratterizzata da ideazione delirante a carattere persecutorio, di influenzamento e ipocondriaco, espansione del tono dell'umore, insonnia, agitazione psicomotoria e aggressività eterodiretta. Dopo aver effettuato un ricovero in ambiente psichiatrico con una terapia non meglio precisata, il paziente avrebbe fatto ritorno in Italia. Successivamente avrebbe effettuato numerosi ricoveri in ambiente psichiatrico a causa della persistenza della sintomatologia; ha cessato di lavorare e ha divorziato dalla moglie. Il paziente ha effettuato numerose terapie farmacologiche a base di antipsicotici (aloperidolo, risperidone, clozapina, paliperidone, olanzapina, asenapina, clorpromazina), stabilizzatori dell'umore (acido valproico, lamotrigina, carbamazepina) e varie benzodiazepine. Circa 2 mesi fa, a causa di una grave recrudescenza della sintomatologia ha tentato il suicidio tramite impiccagione. A seguito di un lungo ricovero in un reparto di Terapia Intensiva, è stato trasferito presso il reparto di Psichiatria e successivamente inviato al nostro Servizio con diagnosi di disturbo bipolare di tipo II. Il paziente ha effettuato durante il ricovero una terapia a base di litio a rilascio immediato (300 mg × 2 volte/die; litiemia: 0,55 mEq/L), aripiprazolo (30 mg/die) e benzodiazepine (delorazepam). A seguito della prima visita effettuata, consigliamo la

*Nota: Prodotto attualmente non commercializzato in Italia, reperibile presso lo Stato della Città del Vaticano e all'estero.

sostituzione del litio a rilascio immediato con litio a rilascio prolungato*, allo scopo di ridurre gli effetti collaterali e determinare un miglioramento del tono dell'umore e della ideazione suicidaria. Viene prescritta 1 cpr da 400 mg di litio a rilascio prolungato* la sera per una settimana e successivamente 2 cpr da 400 mg/die (una al mattino e una alla sera). Vengono prescritti anche gli esami di laboratorio, la litiemia e un elettrocardiogramma. Viene inoltre gradualmente sostituito aripiprazolo con quetiapina e confermato il dosaggio di delorazepam (2 mg/die).

Nei mesi successivi assistiamo a un lieve e progressivo miglioramento del tono dell'umore, con una riduzione del tremore agli arti superiori e della sedazione diurna. Il peggioramento serale della sintomatologia è assente e risultano in miglioramento anche gli indici tiroidei. Appaiono nella norma gli esami ematici e l'ECG, mentre persiste l'ideazione delirante che viene però vissuta con minore partecipazione affettiva. Nel caso del sig. S.B. appare adatto il passaggio al litio a rilascio prolungato* in monosomministrazione serale (660 mg 1+1/2 cpr) per una maggiore aderenza, sebbene avessimo incrementato il dosaggio giornaliero.

10. Caso clinico

Il sig. F.R. è un uomo di 46 anni, di professione falegname, che convive con una compagna coetanea da circa 10 anni, con cui ha un figlio di 8. Al colloquio presso il nostro Servizio, il paziente appare lievemente agitato sul piano psicomotorio, ansioso e angosciato. Critica il tentato suicidio effettuato tramite defenestrazione, spaventato dall'impulsività che lo ha caratterizzato, e per il quale era stato ricoverato in Rianimazione e successivamente in Psichiatria. L'umore appare lievemente deflesso e vengono riferite irritabilità e nervosismo; buono è invece il riposo notturno. L'uomo riferisce di essere sempre stato molto attivo, con molti amici e tanti interessi. Lavora molte ore al giorno, frequenta spesso la palestra, dorme solitamente 4 ore per notte. In anamnesi racconta che durante un periodo particolarmente stressante, ca-

ratterizzato da incremento ulteriore dell'attività lavorativa, frequenti litigi con i dipendenti, diagnosi di tumore cerebrale del fratello e separazione dalla compagna, egli ha iniziato a manifestare deflessione del tono dell'umore con agitazione e ansia, crisi di pianto, perdita di speranza e insonnia totale. Dopo pochi giorni aveva impulsivamente tentato il suicidio come descritto prima. La diagnosi riconosciuta è stata di disturbo bipolare, stato misto. Durante il ricovero per il tentato suicidio ha effettuato una terapia prevalentemente a base di olanzapina (10 mg/die) e acido valproico (600 mg/die). Riferisce di aver sospeso di propria iniziativa olanzapina in quanto troppo sedativa e inoltre assumerebbe solo saltuariamente acido valproico, in quanto non percepirebbe alcun miglioramento con questo farmaco. Data la scarsa aderenza del paziente, miriamo a scegliere un farmaco che possa permettere una somministrazione unica o doppia durante la giornata e che determini una stabilizzazione dell'umore e dell'ideazione suicidaria senza una eccessiva incidenza di effetti collaterali. Viene prescritto litio solfato a rilascio prolungato*, 660 mg 1 cpr la sera per una settimana e successivamente 660 mg al mattino e 660 mg la sera. Vengono inoltre prescritti gli esami ematici di routine, la litiemia e l'elettrocardiogramma. Dopo circa due settimane viene effettuato il colloquio successivo, durante il quale il paziente riferisce di non aver manifestato effetti collaterali come eccessiva sedazione o tremore. Segue correttamente la prescrizione, assumendo ogni giorno il farmaco, poiché non ne avverte alcuna incidenza negativa sulle attività quotidiane. Effettua gli esami di laboratorio richiesti che risultano tutti nella norma.

Discussione

I casi clinici presentati permettono di confermare il ruolo centrale dei sali di litio nell'ambito della terapia dei disturbi bipolari. Come detto, si tratta di un disturbo che pone numerosi quesiti al clini-

*Nota: Prodotto attualmente non commercializzato in Italia, reperibile presso lo Stato della Città del Vaticano e all'estero.

co circa la terapia. L'azione di stabilizzazione del tono dell'umore e il ruolo nella profilassi, permettono di identificare nel litio il principale farmaco per la corretta gestione dei disturbi dell'umore. Il monitoraggio terapeutico del farmaco è importante per un uso ottimale in relazione alla somministrazione di litio. Il dosaggio dovrebbe essere personalizzato e basato sul livello sierico del litio. Fondamentale per il clinico è quindi monitorare la litiemia che deve collocarsi tra 0,6 e 1,2 mEq/L. I campioni per la misurazione dei livelli sierici del litio dovrebbero essere acquisiti appena prima della somministrazione della dose e non meno di 12 ore dopo la somministrazione della dose precedente. La prima misurazione dovrebbe essere fatta 8 giorni dopo che la terapia con litio è stata iniziata, con un monitoraggio ogni settimana per il primo mese di terapia, 1 volta al mese nei primi 6 mesi e successivamente ogni 3 mesi, al fine di verificare se la concentrazione ematica del farmaco sia diminuita.

Altrettanto importante è monitorare gli effetti collaterali correlati al trattamento con litio (**Tabella 2** [18]). In termini generali, se usato correttamente il litio è efficace, sicuro e ben tollerato. I lievi effetti collaterali gastrointestinali, come la nausea, possono presentarsi subito dopo l'inizio della terapia, ma generalmente scompaiono pochi giorni dopo, mentre eventi avversi quali leggeri tremori alle mani, poliuria e lieve aumento della sete possono persistere. L'esperienza clinica suggerisce che un aumento più lento della concentrazione di litio nel sangue è associato a una diminuzione della severità degli effetti collaterali come i tremori, i crampi gastrointestinali, la nausea, il rash e i disturbi cognitivi.

Diversi studi hanno messo a confronto l'utilizzo della formulazione di litio a rilascio immediato (IR) con quella di litio a rilascio prolungato (PR)*. Generalmente il litio a rilascio immediato è somministrato 3 volte al giorno, durante i pasti [19]. Tuttavia, l'uso di una singola dose giornaliera di litio a rilascio prolungato* (come dose singola serale) è stata ritenuta un'alternativa alla somministrazione multipla,

Tabella 2. Eventi avversi correlati al litio (Modificata da [18]).

Sistema nervoso

- Letargia, debolezza, lieve confusione, tremore*
- Delirium da overdose: danno cerebrale potenzialmente irreversibile
- Può peggiorare la miastenia

Rene

- Poliuria precoce e sete
- Diabete insipido tardivo

Tiroide

- Gozzo diffuso occasionale (non precancerosi)
- Ipotiroidismo lieve, aumento precoce del TSH

Sviluppo

- Anomalia di Ebstein (difetto del setto e della tricuspide) circa 1/2500
- Nessun aumento di spina bifida rispetto all'acido valproico e a carbamazepina

Generali

- Aumento di peso*
- Peggioramento dell'acne, alopecia variabile
- Aumento lieve dei globuli bianchi (non precursore di leucemia)

Interazioni farmacologiche

- Tiazidi, antinfiammatori non steroidei aumentano la litiemia

*Forte associazione con l'interruzione del trattamento.

in quanto potrebbe aumentare l'aderenza alla terapia senza procurare svantaggi in termini di efficacia della profilassi o di aumento degli effetti collaterali. In uno studio, a 47 pazienti che ricevevano somministrazioni multiple giornaliere di litio a rilascio immediato (con dose media di 719 mg/die), è stata sostituita la terapia con una sola somministrazione giornaliera di litio a rilascio prolungato* (con dose media di 663 mg/die per un mese). Dopo un mese, tutti i pazienti hanno riportato una preferenza per litio a rilascio prolungato* a causa della sua migliore tollerabilità e più facile modalità di somministrazione [20]. I dati provenienti da un altro studio hanno mostrato che il trattamento a lungo termine con litio

*Nota: Prodotto attualmente non commercializzato in Italia, reperibile presso lo Stato della Città del Vaticano e all'estero.

Tabella 3. Passaggio dalla formulazione di litio a rilascio immediato (standard) a quella di litio a rilascio prolungato¹ [25].

Litio carbonato a rilascio immediato	Litio solfato a rilascio prolungato*
300 mg (= 8,1 mmol di litio)	660 mg (= 12 mmol di litio), 2 volte/die o qd serale ²
mEq di litio = mmol di litio.	
¹ eseguire prima litiemia dopo una settimana.	
² in caso di unica somministrazione, monitorare la litiemia con maggiore frequenza (per la stessa dose giornaliera la concentrazione standardizzata delle 12 ore può superare i livelli precedentemente determinati anche di 0,2 mmol/L).	
<i>Esempio:</i> paziente trattato con litio carbonato cpr da 300 mg 3 volte/die (totale = 24,3 mmol di litio) può passare a litio solfato a rilascio prolungato cpr da 660 mg 2 volte/die (totale = 24 mmol di litio).	
<i>N.B.</i> Soggetti in terapia con litio carbonato a rilascio prolungato* 400 mg 1 cpr = 10,8 mmol di litio.	

a rilascio prolungato* porta a un minore indebolimento della capacità renale di concentrare le urine rispetto al litio a rilascio immediato [21]. L'uso del litio a rilascio prolungato*, con somministrazione unica giornaliera, è quindi consigliato come strategia per ridurre la scarsa aderenza e gli effetti collaterali [20]. Un confronto diretto tra il litio a rilascio prolungato* giornaliero, rispetto a somministrazioni multiple di litio a rilascio immediato, ha confermato come il primo abbia diversi potenziali vantaggi rispetto al secondo, come una maggiore stabilità della concentrazione sierica di litio durante gli intervalli tra le dosi e una maggiore gradualità del suo incremento nel lungo termine, fatto che potrebbe ridurre il rischio degli effetti collaterali e aumentare l'aderenza alla terapia [20,22,23].

Nonostante l'aumento dell'utilizzo di altre sostanze terapeutiche, si può affermare che il litio rimane la terapia d'elezione per il disturbo bipolare. Uno studio compiuto presso il nostro reparto su 85 pazienti affetti da disturbo bipolare e seguiti in media per 31 mesi, ha rilevato che i pazienti ai quali era prescritto il litio alle dimissioni presentavano un migliore funzionamento psicosociale al follow-up rispetto a pazienti assegnati ad altre terapie come antipsicotici atipici e anticonvulsivanti. Questo dimostra che la terapia con litio restituisce una buona qualità di vita, favorendo attività psicosociali importanti per la quotidianità dei pazienti [24].

I pazienti già trattati con litio possono passare direttamente dalla formulazione a rilascio immediato a quella a rilascio prolungato*, in genere con una dose di 12 mmol 2 volte/die o, in alternativa, in un'unica somministrazione serale. È opportuno eseguire la prima misurazione della litiemia dopo una settimana. Ai fini pratici, è opportuno tenere in considerazione lo schema indicato nella **Tabella 3** per passare dalla formulazione di litio a rilascio immediato (o standard) a quella di litio a rilascio prolungato*:

- litio carbonato 300 mg = 8,1 mmol di litio
- litio solfato a rilascio prolungato 660 mg = 12 mmol di litio

Nei soggetti in terapia con litio carbonato a rilascio prolungato* 400 mg, si noti che una compressa equivale a 10,8 mmol di litio (nota: mEq di litio e mmol di litio si intendono equivalenti).

In alternativa, la dose giornaliera totale di litio a rilascio prolungato* può essere assunta in un'unica somministrazione la sera prima di coricarsi. Nel passaggio da due somministrazioni a una somministrazione giornaliera, inizialmente è necessario monitorare la litiemia con maggiore frequenza, tenendo in considerazione il fatto che (per la stessa dose giornaliera) la concentrazione standardizzata delle 12 ore può superare i livelli precedentemente determinati anche di 0,2 mmol/L.

In conclusione, il trattamento del disturbo bipolare

*Nota: Prodotto attualmente non commercializzato in Italia, reperibile presso lo Stato della Città del Vaticano e all'estero.

con litio può essere effettuato in monoterapia o in combinazione con altri farmaci. È efficace come terapia di mantenimento nella profilassi delle recidive di disturbo bipolare ed episodi depressivi maggiori ed è usato ampiamente come stabilizzante dell'umore, dimostrando efficacia in entrambe le polarità.

Il litio ha quindi le potenzialità di migliorare la qualità della vita di pazienti altrimenti destinati a vivere

con i sintomi invalidanti del disturbo bipolare che, grazie al trattamento con litio, si ridimensiona e perde molte delle sue caratteristiche negative, permettendo il buon esito della terapia.

Disclosures

L'autore dichiara di non avere conflitto d'interesse inerente all'articolo.

Bibliografia

1. Kessler RC, Chiu WT, Demler O et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:617-27
2. Angst J, Azorin JM, Bowden CL et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:791-800
3. Tondo L, Isacson G, Baldessarini RJ. Suicide in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs* 2003;17:491-511
4. American Psychiatric Association. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali - DSM-5 5ª edizione (2014). Raffaello Cortina Editore
5. Malhi GS, Lampe L, Coulston CM et al. Mixed state discrimination: a DSM problem that won't go away? *J Affect Disord* 2014;158:8-10
6. Shim IH, Woo YS, Jun TY, Bahk WM. A reevaluation of the possibility and characteristics in bipolar mania with mixed features: a retrospective chart review. *Psychiatry Res* 2014;215(2):335-40
7. Gonzalez-Pinto A, Aldama A, Mosquera F, González Gómez C. Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania. *CNS Drugs* 2007;21(8):611-26
8. Sajatovic M, Al Jurdi R, Gildengers A et al. Depression symptom ratings in geriatric patients with bipolar mania. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26(11):1201-8
9. Hayes JF, Marston L, Walters K et al. Lithium vs. valproate vs. olanzapine vs. quetiapine as maintenance monotherapy for bipolar disorder: a population-based UK cohort study using electronic health records. *World Psychiatry* 2016 Feb;15(1):53-8. doi: 10.1002/wps.20298
10. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br J Psychiatry* 2001 Jun;178(Suppl 41):S184-90
11. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006 Oct;8(5 Pt 2):625-39
12. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 2:77-84
13. Baldessarini RJ, Tondo L. Recurrence risk in bipolar manic-depressive disorders after discontinuing lithium maintenance treatment: an overview. *Clin Drug Investig* 1998;15(4):337-5
14. Baldessarini RJ, Tondo L, Faedda GL et al. Effects of the rate of discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1996 Oct;57(10):441-8
15. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002 Jun;59(6):530-7
16. Maj M. Effectiveness of lithium in naturalistic settings. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B. *Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide*. Informa UK Ltd, Abingdon, Oxon 2006, pp. 87-98
17. Davis MJ. Lithium maintenance of unipolar depression. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B. *Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide*. Informa UK Ltd, Abingdon, Oxon 2006, pp. 99-108
18. Berghöfer A, Grof P, Müller-Oerlinghausen B. Recommendations for the safe use of lithium. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B. *Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide*. Informa UK Ltd, Abingdon, Oxon 2006, pp. 443-64
19. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS Drugs* 2009;23(5):397-418
20. Bowden CL. Key treatment studies of lithium in manic-depressive illness: efficacy and side effects. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 6:13-9
21. Wallin L, Alling C. Effect of sustained-release lithium tablets on renal function. *Br Med J* 1979;2(6201):1332
22. Castrogiovanni P. A novel slow-release formulation of lithium carbonate (Carbolithium Once-A-Day) vs. standard Carbolithium: a comparative pharmacokinetic study. *Clin Ter* 2002 Mar-Apr;153(2):107-15
23. Keck, PE, McElroy SL, Bennett JA. Pharmacologic loading in the treatment of acute mania. *Bipolar Disord* 2000;2(1):42-6
24. Pompili M, Innamorati M, Gonda X et al. Pharmacotherapy in bipolar disorders during hospitalization and at discharge predicts clinical and psychosocial functioning at follow-up. *Hum Psychopharmacol* 2014 Nov;29(6):578-88
25. Lithiofor®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
26. Clift MA. Writing about psychiatric patients. Guidelines for disguising case material. *Bull Menninger Clin* 1986 Nov;50(6):511-24

Nota

Il materiale clinico presentato presenta caratteri di originalità e accuratezza provenendo dall'esperienza professionale. Tuttavia, al fine di rendere anonimi i casi presentati, particolari non fondamentali per la storia clinica sono stati omessi, oppure sostituiti da elementi che assicurando l'anonimato non impediscono al clinico di trarne tutta l'utilità formativa e di arricchimento professionale. Nella stesura si è tenuto conto delle linee guida indicate nel lavoro di Clift MA [26], dunque ogni riferimento a specifiche situazioni deve intendersi casuale; mentre invece rimangono pilastri del lavoro le caratteristiche cliniche dei disturbi descritti.