- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.52 Fri, 11 Jul 2025, 09:30:44

Caso clinico

Trazodone a rilascio prolungato nella comorbilità disturbo bipolare II-disturbo ossessivo-compulsivo: un caso clinico

Trazodone prolonged release in bipolar disorder II-obsessive-compulsive disorder comorbidity: a case report

LILIANA LORETTU[1*], GIAMPIERO MELI[1], ELENA ANTONIOLI[1], ANTONIO ZEPPA[1], PAOLO MILIA[1], ALESSANDRA NIVOLI[1]

*E-mail: llorettu@uniss.it

[1]Clinica Psichiatrica Universitaria di Sassari-Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale-AOU Sassari

RIASSUNTO. Circa il 21% dei pazienti con disturbo bipolare (DB) presenta una comorbilità con il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC). Questa condizione è associata con una prognosi più grave e complica il trattamento del disturbo bipolare. Nel nostro caso clinico forniamo le evidenze della nostra esperienza con il trazodone a rilascio prolungato nel trattamento della fase depressiva in un paziente con comorbilità DB II-DOC. Il razionale nella scelta del trattamento si è basato sulla necessità di gestire la sintomatologia depressiva e ossessiva, senza facilitare switch ipomaniacali.

PAROLE CHIAVE: trazodone, comorbilità, disturbo bipolare, disturbo ossessivo-compulsivo.

SUMMARY. Approximately 21% of patients with bipolar disorder (BD) also have an additional diagnosis of obsessive-compulsive disorder (OCD). This condition is associated with a more severe prognosis and complicates the treatment of BD. In our case report we provide documentary evidence of our experience with trazodone prolonged release in the treatment of depressive phase in a patient with BD II-OCD comorbidity. Rationality in the choise of treatment was based on the need to manage depressive and obsessive symptoms without facilitating hypomania switches.

KEY WORDS: trazodone, comorbidity, bipolar disorder, obsessive-compulsive disorder.

INTRODUZIONE

Numerosi studi epidemiologici e clinici evidenziano il legame tra il disturbo bipolare (DB) e il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), indicando un tasso di comorbilità nel lifetime intorno al 21,5%[1-4]. Zutshi et al.[5] sottolineano che il DOC è il più frequente disturbo d'ansia in comorbilità con il DB. Tale condizione si associa a una prognosi più grave e a un trattamento più complicato del DB[3,6-8]. I soggetti con comorbilità DB-DOC presentano: un tasso più elevato di ossessioni a tematica sessuale e religiosa e una minore prevalenza di rituali di controllo[2]; tassi più alti di abuso di sostanze[7,9]; maggiori episodi di depressione; più frequenti ricoveri; più elevati tassi di suicidi[10]; maggiore tendenza alla cronicità[11]. In una revisione, Amerio et al.[12] sostengono che il 75% dei casi di comorbilità DB-DOC sono, in realtà, espressione di un'unica malattia: un sottotipo di DB grave con sintomi ossessivo-compulsivi che ne seguono la ciclicità essendo manifestazioni secondarie alle alterazioni dell'umore. Le ossessioni e le compulsioni si manifesterebbero solo durante le fasi depressive (più frequentemente) e/o (ipo)maniacali. Nel 3% dei casi invece il DB e il DOC coesistono nello stesso individuo come entità nosologiche indipendenti[12]. Il trattamento del DB in comorbilità con il DOC è complicato in quanto il trattamento per le due patologie confligge: i farmaci utilizzati per la gestione dei sintomi ossessivi possono esacerbare i sintomi del DB[13]. L'utilizzo di antidepressivi durante le fasi depressive produrrebbe con più facilità uno switch verso la (ipo)mania rispetto a una situazione di non comorbilità[14]. Tutto questo rende particolarmente complesso il trattamento farmacologico in questa tipologia di pazienti[13,15,16].

Quanto precede ci ha suggerito la descrizione del case report con l'utilizzo di trazodone a rilascio prolungato nel trattamento della fase depressiva di un paziente con DB II in comorbilità con un DOC.

CASO CLINICO

Un uomo di 25 anni arriva alla nostra osservazione con un corredo sintomatologico caratterizzato da: irritabilità, irrequietezza, aumento delle energie, del flusso del pensiero, difficoltà di concentrazione, riduzione delle ore di sonno, eloquio accelerato, notevole ansia libera e secondaria a ossessioni, che "come un mar-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.52 Fri, 11 Jul 2025, 09:30:44

tello nella testa" non lo lasciano in pace. Le ossessioni, non seguite da compulsioni, presentano un contenuto aggressivo e sessuale (timore di fare del male agli altri, pensieri perversi di sesso con animali). Non è presente ideazione suicidaria e non emergono deliri o dispercezioni. Le funzioni cognitive e la memoria non risultano compromesse. Buona la consapevolezza di malattia. Il paziente ha familiarità per DB e ha precedenti psichiatrici.

Tra i dati anamnestici si rileva un ricovero in Neuropsichiatria Infantile, all'età di 15 anni, per una sintomatologia caratterizzata da riduzione del tono dell'umore, ideazione ossessiva e condotte autolesive (si era procurato delle bruciature e delle ferite al braccio con un coltello), rallentamento psicomotorio, anedonia, apatia e ideazione suicidaria. Il ricovero è stato preceduto da un periodo, di intensa irritabilità, con riduzione della qualità e della quantità di sonno. Viene dimesso con diagnosi di episodio depressivo in sospetto DB e terapia con litio 900 mg/die e fluoxetina 20 mg /die. Il decorso tra i 16 e i 21 anni si è caratterizzato per un'alternanza di stati depressivi e fasi di irritabilità, accompagnate a un aumento del flusso del pensiero, aumento delle energie, insonnia con calo del rendimento scolastico; l'ideazione ossessiva si è sempre associata alle due differenti oscillazioni del tono dell'umore. La terapia farmacologica si è avvalsa del litio in associazione a un antidepressivo (fluoxetina/venlafaxina/paroxetina). Questi antidepressivi hanno prodotto switch ipomaniacali, corretti con la sospensione dell'antidepressivo e l'utilizzo del risperidone (fino a 0,75 mg/die).

Al momento della presa in carico, la terapia farmacologica era la seguente: carbonato di litio 900 mg/die (litiemia 0,85 mEq/l) e venlafaxina 75 mg/die. Il paziente è stato valutato tramite colloqui clinici, scale cliniche e altri strumenti psicometrici integrati con i criteri del DSM-5: la Structured Clinical Interview DSM-IV (SCID-I/SCID-II), intervista clinica strutturata che utilizza i criteri diagnostici del DSM-IV per la valutazione dei disturbi di asse I e di asse II; la Mania Rating Scale (MRS)[17], scala clinica strutturata che esplora i sintomi chiave della mania; la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)[18], scala clinica strutturata che valuta i sintomi depressivi; la Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS)[19], che valuta la presenza e l'andamento di sintomi ossessivi e compulsivi; la Clinical Global Impression Scale (CGI)[20], che esprime il giudizio clinico globale dell'esaminatore. I risultati delle scale sono stati: MRS=24, Y-BOCS=16; CGI=4. I dati anamnestici, il quadro clinico e le scale cliniche consentono di formulare la diagnosi di DB di tipo II, episodio ipomaniacale, in comorbilità con DOC.

Si è proceduto a una sospensione della venlafaxina; è stata confermata la terapia con il carbonato di litio (900 mg/die) ed è stata introdotta olanzapina 15 mg/die.

Dopo 3 settimane l'associazione olanzapina-litio ha prodotto una riduzione della sintomatologia ipomaniacale e ossessiva con riduzione dei punteggi alle scale MRS=7 e Y-BOCS=6, fino alla completa risoluzione della sintomatologia ipomaniacale e ossessiva nelle 2 settimane successive e una CGI=1. Dopo 6 mesi, il paziente presenta un episodio depressivo (HAM-D= 24) con ricomparsa della sintomatologia ossessiva (Y-BOCS=15) e compromissione della funzionalità. Considerati i precedenti switch ipomaniacali con l'utilizzo di antidepressivi (fluoxetina, venlafaxina, paroxetina) è stato introdotto il trazodone a rilascio prolungato alla posologia di 150 mg/die in unica somministrazione serale. La combinazione farmacologica (litio 900 mg/die, olanzapina 15 mg/die, trazodone a rilascio prolungato 150 mg/die) ha prodotto una buona risposta clinica con miglioramento del punteggio alla HAM-D (12) e alla Y-BOCS (8) in circa 6 settimane. La remissione completa del quadro clinico si è raggiunta dopo altre 4 settimane (CGI=1). Il follow-up a 12 mesi evidenzia una stabilità dell'umore, una completa risoluzione della sintomatologia ossessiva, una buona funzionalità con ripresa degli studi.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Questo caso clinico rientra tra le complessità del trattamento del DB in comorbilità con DOC.

Il quadro clinico, il decorso e il trattamento farmacologico effettuato ci suggeriscono alcune riflessioni.

1. Il DOC si è presentato in comorbilità con il DB sin dall'esordio della sintomatologia.
2. Il DOC ha seguito le oscillazioni dell'umore: nelle fasi di eutimia il DOC è rimasto silente, nelle fasi di alterazione dell'umore il DOC era presente.
3. Il DOC seguiva l'andamento ciclico del DB come osservato da Amerio et al.[12] nel 75% dei casi di comorbilità. È utile sottolineare che il DOC è sempre stato presente sia nelle fasi depressive sia in quelle ipomaniacali.
4. Il trattamento farmacologico è stato complesso a causa dell'utilizzo degli antidepressivi (fluoxetina, venlafaxina, paroxetina), peraltro necessari nella gestione delle fasi depressive, che hanno favorito gli switch ipomaniacali. Tale elemento conferma i dati di letteratura che depongono per un maggior rischio di viraggio nei pazienti con comorbilità DB-DOC in trattamento con antidepressivi. I dati presenti in letteratura riportano uno switch nel 39% dei casi con l'impiego di clomipramina e nel 14% dei casi con l'utilizzo di SSRI[2]. A eccezione di un singolo case report[21] che ha riportato buoni risultati con la combinazione escitalopram 40 mg/die + valproato, non esistono oggi solide prove di sicurezza per l'inserimento in terapia degli antidepressivi in questi pazienti. Le evidenze riportano che nel 42,1% dei soggetti DB-DOC è sufficiente una combinazione di stabilizzatori dell'umore (litio più antiepilettici) per la stabilizzazione del tono timico, mentre il 14,5% può richiedere un trattamento con stabilizzatori dell'umore e antipsicotici atipici[2].
5. L'associazione di olanzapina con litio è stata efficace nella risoluzione della sintomatologia ipomaniacale, ma non ha prevenuto l'insorgenza di un nuovo episodio depressivo.
6. L'utilizzo del trazodone a rilascio prolungato si è dimostrato efficace nella risoluzione della sintomatologia depressiva e nella risoluzione della sintomatologia ossessiva. Nel lungo termine (12 mesi) il trazodone a rilascio prolungato si è dimostrato efficace nel mantenimento del compenso psicopatologico sia del DB sia del DOC.

Il razionale che ci ha spinti all'inserimento in terapia del trazodone deriva da studi che hanno dimostrato efficacia e sicurezza del farmaco nelle depressioni ansiose, nelle depressioni con caratteristiche miste e, in associazione con gli stabilizzatori dell'umore, nel DB, specialmente nel DB II[22]. Il trazodone ha mostrato un basso potenziale di switch verso la (ipo)mania quando somministrato a basse dosi (<150 mg/die) in soggetti depressi senza fattori di rischio (trattamento con altri antidepressivi, origine organica della depressione, età molto giovane o molto avanzata)[22]. La nuova formulazione a rilascio prolungato è stata disegnata con lo scopo di offrire una maggiore tollerabilità rispetto al trazodone a rilascio immediato attenuando i fenomeni di picco e riducendo così la possibilità di effetti collaterali come la sedazione e l'ipotensione ortostatica[23]. L'impiego del trazodone a rilascio prolungato nel trattamento della fase depressiva del

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.52 Fri, 11 Jul 2025, 09:30:44

DB II in comorbilità con DOC si è rivelato, nell'esperienza di questo case report, efficace e sicuro. Il suo basso potenziale di switch ha assicurato al paziente una completa risoluzione della sintomatologia depressiva in 10 settimane senza alcun viraggio verso l'(ipo)mania. La terapia nel complesso è stata ben tollerata sia dal punto di vista metabolico (scarso aumento di peso) sia da quello cardiaco (QTc nella norma). I buoni risultati ottenuti con l'inserimento del trazodone a rilascio prolungato nel trattamento con successo dell'episodio depressivo ci hanno indotti a mantenerlo in terapia a scopo profilattico. Tuttavia, siamo consapevoli della necessità di studi futuri che valutino su un campione più ampio l'efficacia e la sicurezza del trazodone a rilascio prolungato in questa tipologia di pazienti, nell'ambito di una terapia sempre più personalizzata.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorder. Psychiatry Res 1995; 59: 57-74.
2. Perugi G, Akiskal HS, Pfanner C, et al. The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive compulsive disorder. J Affect Disord 1997; 46: 15-23.
3. Hantouche EG, Angst J, Demonfaucon C, Perugi G, Lancrenon S, Akiskal HS. Cyclothymic OCD: a distinct form? J Affect Disord 2003; 75: 1010-6.
4. Faravelli C, Abrardi L, Bartolozzi D, et al. The Sesto Fiorentino study: background, methods and preliminary results. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in an Italian community sample using clinical interviewers. Psychother Psychosom 2004; 73: 216-25.
5. Zutshi A, Reddy YC, Thennarasu K, Chandrashekhar CR. Comorbidity of anxiety disorders in patients with remitted bipolar disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2006; 256: 428-36.
6. Krüger S, Bräunig P, Cooke RG. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in recovered inpatients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2000; 2: 71-4.
7. Perugi G, Toni C, Frare F, Travierso MC, Hantouche E, Akiskal HS. Obsessive-compulsive bipolar comorbidity: a systematic exploration of clinical features and treatment outcome. J Clin Psychiatry 2002; 63: 1129-34.
8. El-Mallakh RS, Hollifield M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis. Psychiatr Q 2008; 79: 139-50.
9. Angst J, Gamma A, Endrass J, et al. Obsessive-compulsive syndromes and disorders: significance of comorbidity with bipolar and anxiety syndromes. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2005; 255: 65-71.
10. Mahasuar R, Janardhan Reddy YC, Math SB. Obsessive-compulsive disorder with and without bipolar disorder. Psychiatry Clin Neurosci 2011; 65: 423-33.
11. Koyuncu A, Tükel R, Ozyildirim I, Meteris H, Yazici O. Impact of obsessive-compulsive disorder comorbidity on the sociodemographic and clinical features of patients with bipolar disorder. Compr Psychiatry 2010; 51: 293-7.
12. Amerio A, Odone A, Liapis CC, Ghaemi SN. Diagnostic validity of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review. Acta Psychiatr Scand 2014; 129: 343-58.
13. Pallanti S, Grassi G, Sarrecchia ED, et al. Obsessive-compulsive disorder comorbidity: clinical assesment and therapeutic implications. Front Psychiatry 2011; 2: 70.
14. Amerio A, Odone A, Marchesi C, Ghaemi SN. Treatment of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a sytematic review. J Affect Disord 2014; 166: 258-63.
15. El-Mallakh RS, Karippot A. Antidepressant-associated chronic irritable dysphoria (ACID) in bipolar disorder. J Affect Disord 2005; 84: 267-72.
16. El-Mallakh RS, Karippot A. Chronic depression in bipolar disorder. Am J Psychiatry 2006; 163: 1337-41.
17. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry 1978; 133: 429.
18. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56-62.
19. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. Arch. Gen. Psychiatry 1989; 46: 1006-11.
20. Guy W (ed). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, 1976.
21. Herstowska M, Cubala WJ. Escitalopram efficacy in obsessive-compulsive disorder comorbid with bipolar disorder. Dü ünen Adam 2013; 26: 115-6.
22. Wichniak A, Jarkiewicz M, Okruszek Ł, et al. Low risk for switch to mania during treatment with sleep promoting antidepressants. Pharmacopsychiatry 2015; 48: 83-8.
23. Fagiolini A, Amodeo G, Goracci A, Blardi P. Trazodone Contramid® nella pratica clinica: strategie per la personalizzazione dell'intervento antidepressivo. Riv Psichiatr 2016; 51: 123-8.