

# Disturbi dello spettro bipolare in bambini e adolescenti: possibili fenotipi clinici

*Bipolar disorders in children and adolescents: clinical phenotype*

G. MASI

*IRCCS Stella Maris, Istituto Scientifico per la Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Calambrone (PI)*

PAROLE CHIAVE. – Disturbo bipolare - Fenotipo - ADHD - Bambini - Adolescenti - Farmacoterapia

KEY-WORDS. – *Bipolar disorder - Phenotype - ADHD - Children - Adolescents - Pharmacotherapy*

Per invito  
*Invited article*

## *Summary*

**Objectives.** Recent research has addressed the issue of subtyping juvenile bipolar disorder (BD). We set out to find out whether useful subtyping should be based on clinical features, such as the DSM IV subtyping (BD type I, BD type II, BD type not otherwise specified (NOS)), the chronic versus episodic course, the irritable versus euphoric mood, the prepubertal versus adolescent onset, and the ADHD comorbidity.

**Material and methods.** We report on some of our recent studies including partly overlapping large samples of children and adolescents with BD.

**Results.** These studies support a convergent model of early-onset BD, according to which two broad phenotypes can be grossly described. The first phenotype presents the following features: early-onset, very frequent ADHD comorbidity, chronic course, irritable mood, higher superimposed comorbidity with ODD/CD, greater functional impairment, less improvement during the follow-up, clinical features fitting the DSM-IV definition of BD-NOS. The second phenotype presents the following features: later-onset, lower ADHD comorbidity, more frequent episodic course, lower externalizing comorbidity, but increasing internalizing (anxiety) comorbidity, higher sensitivity to treatments, clinical features fitting diagnostic criteria for BD-I or BD-II.

**Conclusions.** *Further validation of such a distinction would require prospective studies, exploring whether these subtypes represent different disorders, or whether they are part of a unique spectrum of related and partially overlapping illnesses. The stability of the two phenotypes is still unclear, but preliminary clinical suggestions indicate that part of the patients with the first phenotype may change their phenomenology during the course of the disorder.*

## Introduzione

La presentazione clinica del disturbo bipolare (DB) è spesso diversa nelle forme ad esordio in età evolutiva rispetto alle forme dell'età adulta<sup>5 14 15 20</sup>. Tali differenze giustificano in gran parte le attuali difficoltà di una diagnosi corretta e tempestiva, con possibili implicazioni negative sulla storia naturale e la prognosi. Considerando queste differenze nella caratterizzazione clinica del DB, ed in particolare della (ipo)mania, recenti studi hanno focalizzato l'attenzione sulla sottotipizzazione della mania giovanile per definire in modo più preciso specifiche caratteristiche cliniche, allo scopo di favorire il processo diagnostico e consentire di individuare gruppi più omogenei di pazienti, in termini di presentazione, comorbidità, storia naturale e risposta ai trattamenti.

Le distinzioni tra fenotipi clinici possono essere utili quando definiscono popolazioni relativamente omogenee di pazienti, e hanno implicazioni di ricerca e cliniche, guidando la prognosi e le scelte nel trattamento. Naturalmente la validità dei fenotipi deve essere testata con studi empirici che mettano a confronto differenti sottogruppi di pazienti. Riassumeremo alcuni dei nostri studi più recenti, basati su campioni clinici solo parzialmente coincidenti, volti ad esplorare e fornire una prima validazione empirica di tali quadri, considerando come possibili specificatori la classificazione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-IV) (DB tipo I, DB tipo II, DB non altrimenti specificato – NAS), l'età d'esordio (esordio pre-puberale o adolescenziale), il decorso (cronico/episodico), l'affettività prevalente (umore irritabile o elevato/depresso), e la comorbidità con disturbo da deficit dell'attenzione ed iperattività (ADHD). I pazienti sono stati diagnosticati sulla base di una metodologia strutturata, comprendente informazioni anamnestiche da più fonti, osservazioni prolungate ed una intervista clinica strutturata, la K-SADS-PL<sup>13</sup>. Dopo una presentazione degli studi, nella parte conclusiva tali possibili specificatori verranno considerati individualmente, ma anche nelle loro reciproche relazioni, in modo da includerli in fenotipi più comprensivi.

### *Sottotipizzazione sulla base del DSM-IV*

Il DSM-IV riconosce quattro sottotipi clinici principali di DB, il DB I (con episodi maniacali o misti associati a episodi depressivi maggiori), il DB II (con

episodi depressivi accompagnati da episodi di ipomania, ma non da episodi maniacali), il DB non altrimenti specificato, con caratteristiche del DB che non soddisfano completamente i criteri diagnostici dei tipi I e II, ed il disturbo ciclotimico, ai confini con il temperamento. Anche sulla base delle ricerche su popolazioni adulte, è ancora dibattuto se questi sottotipi rappresentino disturbi separati o siano parte di un unico spettro. Il problema è ancora meno chiaro nel DB con esordio in età infantile o adolescenziale. Abbiamo valutato le implicazioni cliniche della categorizzazione del DSM IV in un ampio campione di 217 pazienti, 135 maschi e 82 femmine, di età compresa tra 8 e 18 anni (media  $13,6 \pm 2,9$  anni), 78 (35,9%) con DB I, 97 (44,7%) con DB II e 42 (19,4%) con DB NAS<sup>18</sup>.

I pazienti con DB NAS sono risultati di età inferiore ( $11,4 \pm 2,6$  anni contro  $14,2 \pm 2,6$  nel DB I e  $14,1 \pm 2,7$  nel DB II) ( $F = 17,8$ ,  $p < 0,0001$ ) e con un esordio più precoce del disturbo ( $7,8 \pm 2,5$  anni contro  $10,3 \pm 3,2$  nel DB I e  $10,8 \pm 2,8$  nel DB II) ( $F = 15,8$ ,  $p < 0,0001$ ); più del 90% ha avuto un esordio prepuberale. La gravità clinica, valutata sulla base del *CGI-Severity* ( $F = 22,6$ ,  $p < 0,0001$ ) e la compromissione funzionale valutata con la C-GAS ( $F = 15,4$ ,  $p < 0,0001$ ) sono risultati significativamente inferiori nei pazienti con DB II.

La presentazione del disturbo sulla base del decorso longitudinale, dell'umore prevalente e dell'episodio indice è diversa nei tre gruppi. I pazienti con DB I e DB II presentavano la maggiore frequenza di decorso episodico, 60,3% e 61,9% rispettivamente, confrontata al 14,3% del DB NAS, ( $\chi^2 = 29,8$ ,  $p < 0,0001$ ). I pazienti con DB I presentavano un umore espanso piuttosto che irritabile (67,9% contro 32,1%), mentre il pattern opposto si trova nei pazienti con DB NAS (33,3% umore elevato, 66,7% irritabile), ed i soggetti con DB II presentavano una distribuzione più omogenea ( $\chi^2 = 13,3$ ,  $p < 0,0001$ ). I pazienti con DB I e DB NAS hanno avuto un episodio maniacale/misto come episodio di esordio in più dell'80% dei casi, mentre il DB II ha presentato un esordio depressivo in più del 50% dei casi ( $p < 0,0001$ ). Sintomi psicotici sono stati molto più frequenti nei pazienti con DB I ( $p < 0,0001$ ).

Il pattern di comorbidità differenziava chiaramente i tre gruppi. I soggetti con DB II presentavano la maggiore percentuale di comorbidità ansiosa, soprattutto con disturbo di panico (37,1% contro 15,4% in DB I e 4,8% nel DB NAS) ( $\chi^2 = 21,3$ ,  $p < 0,0001$ ) e disturbo d'ansia generalizzata (42,3% contro 28,2% nel DB I e 16,7% nel DB NAS) ( $\chi^2 = 12,8$ ,  $p = 0,002$ ). Soggetti con DB NAS avevano la minore comorbidità ansiosa, ma la maggiore comorbidità con disturbi dirompenti del comportamento, soprattutto ADHD (69,0% contro 35,9% nel DB I e 30,9% nel DB II) ( $\chi^2 = 18,6$ ,  $p < 0,0001$ ) e disturbo oppositivo-provocatorio (DOP) (52,4% contro 20,5% nel DB I e 14,4% nel DB II) ( $\chi^2 = 23,9$ ,  $p < 0,0001$ ). I pazienti con DB II hanno presentato la maggiore frequenza di uso di sostanze (33,0% contro 23,1% nel DB I e 5,0% nel DB NAS) ( $\chi^2 = 12,9$ ,  $p = 0,002$ ), ma tale dato potrebbe essere influenzato dalla diversa età media dei 3 gruppi.

## Il ruolo dell'età d'esordio

Sorprendentemente, soltanto pochi studi hanno esplorato se all'interno del DB precoce esistano delle differenze di sviluppo tra le forme ad esordio prepuberale e quelle ad esordio adolescenziale, in termini di presentazione del disturbo, pattern di comorbidità e valutazione dei trattamenti.<sup>9,10,19</sup> I dati disponibili sono influenzati dal fatto che negli studi descritti le forme ad esordio adolescenziale sono in numero scarso e questo influenza le conclusioni<sup>9</sup>, o dal fatto che l'età di esordio è stata determinata retrospettivamente in un campione di pazienti adulti<sup>19</sup>, o sulla assenza di una chiara distinzione in termini di età di esordio<sup>10</sup>.

Il nostro studio<sup>17</sup> ha confrontato 136 pazienti, 81 maschi (59,6%) e 55 femmine (40,4%), età media  $13,5 \pm 2,9$  anni, suddivisi sulla base di un esordio precoce (prima dei 12 anni) o adolescenziale (dopo i 12 anni). Ottanta pazienti (58,8%) avevano un DB ad esordio pre-puberale e 56 (41,2%) un DB ad esordio adolescenziale.

I due gruppi non sono risultati differire per gravità alla baseline (CGI-S), compromissione funzionale (C-GAS) e miglioramento al CGI-I alla fine del follow-up. Il decorso cronico era largamente predominante nel DB ad esordio prepuberale (76,8%), mentre il decorso episodico era prevalente nell'esordio adolescenziale (57,5%) ( $p < 0,0001$ ). Il sottotipo cronico-irritabile era più frequente nel DB ad esordio infantile, mentre il sottotipo episodico-umore espanso era prevalente nell'esordio adolescenziale. Infine nelle forme prepuberali prevaleva la comorbidità con ADHD (38,7% contro 8,9%,  $p = 0,0001$ ) e DOP (35,9% contro 10,7%,  $p = 0,001$ ).

## Il ruolo del decorso e dell'umore prevalente

La possibile presentazione "atipica" del DB giovanile, confrontata con la forma adulta, consiste principalmente in due elementi: la presentazione dell'umore, con umore misto, grave irritabilità e disforia piuttosto che umore espanso e grandiosità; e un decorso subcontinuo e/o a rapidissima ciclicità anziché chiaramente episodico, come avviene più spesso nelle forme adulte<sup>9,10</sup>. È possibile che la distinzione tra decorso cronico anziché episodico, così come tra mania irritabile e mania euforica (pura) possano rappresentare significativi specificatori clinici<sup>15,14</sup>. La irritabilità dei bambini con DB è di solito molto grave, persistente, associata nelle le "tempeste affettive" ad aggressività, rabbia e violenza.

Abbiamo esplorato in un nostro studio le implicazioni cliniche delle diverse forme di decorso e umore prevalente<sup>15</sup>. Si rimanda allo studio per la descrizione della metodologia e per le definizioni di decorso ed umore. Considerando il decorso, 77 pazienti (56,6%) hanno presentato un decorso episodico e 59 (43,4%) cronico. La larga maggioranza di pazienti con decorso episodico mostrava un gran numero di episodi della durata di almeno 7 giorni, più frequentemente su

una baseline caratterizzata da minore compromissione funzionale. Nei soggetti con decorso cronico la durata della malattia era almeno 6 mesi, ma in genere i pazienti restavano sintomatici per uno o due anni. I pazienti con decorso cronico erano più giovani e presentavano un esordio più precoce del DB ( $8.4 \pm 2.9$  anni contro  $11.0 \pm 2.9$  anni,  $p < 0,0001$ ) di quelli con decorso episodico. I due gruppi non differivano in termini di gravità alla baseline (CGI-S) o compromissione funzionale (C-GAS), ma i pazienti con un decorso episodico presentavano un più chiaro miglioramento clinico (CGI-I) dopo 6 mesi di follow-up ( $p = 0,008$ ). L'umore espanso era più frequente nei pazienti con decorso episodico (64%), mentre l'umore irritabile era più frequente nei pazienti con decorso cronico (57,6%). Infine i pazienti con decorso cronico avevano una più frequente comorbidità con i disturbi dirompenti del comportamento, ADHD (39,0% contro 16,9%), DOP (23,7% contro 9,1%) e disturbo della condotta (DC) (33,9% contro 18,2%).

Sulla base del disturbo dell'umore prevalente (elevato contro irritabile), 75 pazienti (55,1%) erano stati classificati con umore elevato e 61 (44,9%) come irritabili. I due gruppi erano simili come età ed età d'esordio del DB, gravità alla baseline, compromissione funzionale dopo 6 mesi di follow-up, e pattern di comorbidità. Come riportato in precedenza, i soggetti con umore espanso presentavano un prevalente decorso episodico, mentre quello cronico era più frequente nei pazienti con umore irritabile.

### Comorbidità con ADHD

I sintomi dell'ADHD e del DB sono parzialmente sovrapponibili, e questo rende la diagnosi differenziale particolarmente complessa<sup>5</sup>. Inoltre, l'ADHD rappresenta la comorbidità più frequente nel DB dell'età evolutiva, anche se la percentuale di questa comorbidità è tuttora dibattuta in letteratura, oscillando fra il 30% e il 90%. Comunque questa comorbidità, la cui natura è ancora oggi poco chiara, potrebbe influire su aspetti clinici, evolutivi e terapeutici, potendo delineare quindi un sottotipo specifico di BD (o di ADHD)<sup>28</sup>.

Allo scopo fare maggiore luce su questo problema, abbiamo analizzato un campione consecutivo di 98 bambini e adolescenti con DB (età media  $13,7 \pm 3,0$  anni), 37 dei quali (37,8%) presentava una comorbidità con ADHD<sup>16</sup>. L'età media di esordio dell'ADHD era  $3,7 \pm 1,1$  anni, l'età media di esordio del DB era  $10,0 \pm 3,2$  anni.

Un confronto tra soggetti con DB con e senza ADHD in comorbidità ha indicato che i soggetti con ADHD erano più frequentemente maschi (73,0% contro 49,2%,  $p = 0,035$ ), e di età inferiore ( $12,0 \pm 2,9$  rispetto a  $14,7 \pm 2,6$ ,  $p = 0,000$ ). L'esordio del DB era più precoce nei soggetti con comorbidità con ADHD ( $8,1 \pm 2,8$  contro  $11,1 \pm 2,9$ ,  $p = 0,000$ ). Tutti i pazienti bipolari con ADHD avevano avuto un esordio del disturbo bipolare prima dei 12 anni d'età ( $p = 0,000$ ).

La gravità alla baseline, il miglioramento clinico (CGI-I) e il numero di responders ai trattamenti non ha differenziato in questo studio i soggetti bipolari con e senza ADHD, ma la compromissione funzionale (C-GAS) era maggiore nei soggetti con comorbidità ADHD ( $p = 0,024$ ).

I soggetti con DB+ADHD presentavano una maggiore frequenza di disturbi dirompenti del comportamento (DOP/DC (62,2% contro 37,7%,  $p = 0,032$ ). Inoltre i soggetti con comorbidità ADHD hanno presentato più spesso rispetto ai soggetti senza ADHD un umore irritabile (62,2% contro 36,1%,  $p = 0,021$ ) ed un decorso cronico (67,6% contro 32,8%,  $p = 0,002$ ).

### Conclusioni

Questi studi sembrano supportare l'ipotesi di un modello convergente di DB ad esordio precoce, secondo il quale possono essere descritti due ampi fenotipi. Il primo fenotipo presenta le seguenti caratteristiche cliniche: esordio molto precoce, comorbidità con ADHD, decorso cronico, umore irritabile, alta comorbidità con DOP/DC, maggiore *impairment* funzionale, minore miglioramento durante il follow-up, caratteristiche cliniche che soddisfano i criteri della definizione di DB NAS secondo il DSM IV.

Il secondo fenotipo presenta le seguenti caratteristiche cliniche: esordio più tardivo, minore comorbidità con ADHD, decorso più frequentemente episodico, minore comorbidità esternalizzante, ma aumentata comorbidità internalizzante (ansia), maggiore sensibilità ai trattamenti. Questi pazienti soddisfano prevalentemente i criteri per DB I o DB II.

Un approccio evolutivo sembra suggerire che il primo fenotipo è tipico del DB prepuberale, mentre il secondo è più frequente negli adolescenti con DB. La stabilità dei due fenotipi non è ancora chiara e sono necessari più studi prospettici per definire più correttamente questo problema. Altre questioni importanti sono ancora aperte, per esempio se i due fenotipi possano essere differenti in differenti famiglie, o se essi rispondano diversamente ai trattamenti farmacologici (ad es. maggiore risposta agli antiepilettici nelle forme croniche-irritabili, maggiore risposta al litio nelle forme episodiche-espansive). Duffy et al. (1998) <sup>6</sup> hanno mostrato che il DB giovanile episodico, più simile alle forme adulte, rappresenta un fenotipo distinto, anche sul piano della familiarità, ed associato a buona risposta al litio.

La questione sottesa a tutti questi studi, negli adulti così come nei bambini e negli adolescenti, è se questi sottotipi rappresentino dei disturbi diversi, o se siano parte di un unico spettro di disturbi correlati e parzialmente sovrapposti. I nostri risultati suggeriscono che la diagnosi di DB nei bambini e negli adolescenti comprende una medesima entità clinica, anche se con variazioni evolutive nell'espressione della malattia in funzione dell'età. La nostra esperienza clinica suggerisce che, durante il follow-up, un chiaro decorso cronico precoce potrebbe

essere seguito, nello stesso soggetto, da un più chiaro decorso episodico durante l'adolescenza. Comunque, viene riportato un decorso cronico anche in circa il 20% dei pazienti bipolari adulti<sup>11</sup>. Un elemento critico sembra essere la comorbidità con ADHD, prevalente nelle forme prepuberali, più rara nelle forme adolescenziali, ed ancora più rara nelle forme adulte (come in genere tutte le comorbidità dirompenti). Questo fenotipo specifico suggerisce una continuità sintomatologia tra ADHD e DB ad esordio precoce, che spiega la difficoltà nella diagnosi differenziale e le discrepanze nelle stime di comorbidità.

Lo stato nosologico del DB I è più chiaro e definito, sia negli adulti sia nei bambini e negli adolescenti, poichè l'episodio maniacale/ misto rappresenta un chiaro marker diagnostico. Lo status del DB II e del DB NAS è più dibattuto. Bambini e adolescenti con DB II spesso vengono a consultazione per episodi depressivi, e gli episodi ipomaniacali possono essere riconosciuti soltanto attraverso una storia attenta. Considerazioni pratiche suggeriscono che il costrutto nosologico del DB II può essere utile nella pratica psichiatrica infantile, e sottolinea la presenza di un DB "soft" con prevalenti sintomi depressivi e ansiosi, mentre l'ipomania potrebbe essere meno evidente.

Il quadro clinico della ipomania è ben definito negli adulti<sup>12</sup>, ma una chiara definizione della sua fenomenologia nei bambini e negli adolescenti richiede ulteriori ricerche. Grandiosità, umore elevato, ipersessualità, fuga delle idee e diminuito bisogno di dormire sono più frequenti del DB I, mentre più frequentemente il disturbo ipomaniacale è caratterizzato da sintomi non euforici (iperattività, agitazione, umore disforico-irritabile), alternati e/o frammisti con sintomi depressivi, spesso associati con temperamento ciclotimico. La prevalenza di sintomi depressivi, la difficoltà di riconoscimento della ipomania e la comorbidità con disturbi ansiosi aumenta il rischio di diagnosi errata di disturbo depressivo unipolare, con il possibile ricorso ad una monoterapia con antidepressivi, e possibile peggioramento affettivo e comportamentale<sup>7</sup>. Il riconoscimento di questo sottotipo clinico è clinicamente rilevante, poichè un intervento precoce può ridurre il rischio a lungo termine di abuso di sostanze e di suicidio.

Lo status del DB NAS è ancora più controverso nei bambini e negli adolescenti. Questi pazienti senza tipici episodi affettivi sono in parte coincidenti con il fenotipo ampio ("broad") o intermedio di Leibenluft et al.<sup>14</sup>. Il tono di umore prevalentemente irritabile, il decorso cronico e la stretta correlazione con ADHD e DOP in termini sia di sovrapposizione sintomatologia sia di comorbidità possono giustificare dubbi circa il reale status nosologico di questa condizione clinica, come dimostra il più recente concetto di *Severe Mood Dysregulation*<sup>4</sup>. Non è chiaro se un riconoscimento precoce di questi bambini possa migliorare la prognosi a medio e lungo termine. Comunque, l'esordio precoce e un prolungato periodo di assenza di trattamento possono influenzare negativamente lo sviluppo comportamentale, sociale e scolastico di questi bambini. Ulteriori studi di follow-up prospettici dovranno chiarire se questi pazienti con DB NAS che non soddisfano strettamente i criteri diagnostici del DSM IV possano modificare

la loro sintomatologia in una presentazione più classica (affettiva ed episodica) durante lo sviluppo. Secondo dati recenti un terzo di loro presenta un possibile shift verso un DB I o DB II.<sup>3</sup> In altri casi, essi potrebbero continuare a manifestare la loro presentazione “atipica”, e potrebbero essere inclusi nello “spettro bipolare allargato”. Infine, una importante minoranza di casi potrebbe seguire differenti percorsi, soprattutto verso disturbi dirompenti del comportamento o disturbi depressivi.

### Riassunto

**Obiettivi.** Recenti ricerche hanno focalizzato l’attenzione sulla sottotipizzazione del disturbo bipolare (DB) in età evolutiva.

**Materiali e metodi.** Sulla base di queste ricerche abbiamo voluto ricercare in un campione naturalistico di bambini e adolescenti con mania ed episodi misti se una sottotipizzazione più utile possa essere basata su caratteristiche cliniche, come la suddivisione secondo il DSM IV (DB tipo I, DB tipo II, DB non altrimenti specificato), l’esordio prepuberale rispetto a quello adolescenziale, il decorso cronico rispetto a episodico, l’umore irritabile rispetto a quello euforico e la comorbidità con ADHD. Abbiamo riportato alcuni dei nostri studi più recenti che prendono in considerazione ampi campioni (parzialmente sovrapposti) di bambini e adolescenti diagnosticati sulla base delle informazioni anamnestiche, di osservazioni prolungate ed una intervista clinica strutturata (K-SADS-PL).

**Risultati.** Questi studi sembrano supportare un modello convergente di DB ad esordio precoce, secondo il quale potrebbero essere grossolanamente descritti due fenotipi ampi. Il primo fenotipo presenta le seguenti caratteristiche cliniche: esordio precoce, comorbidità con ADHD, decorso cronico, umore irritabile, alta comorbidità con DOP/DC, importante *impairment* funzionale, minore miglioramento durante il follow-up, caratteristiche cliniche che soddisfano i criteri della definizione di DB NAS del DSM IV. Il secondo fenotipo presenta le seguenti caratteristiche cliniche: esordio tardivo, minore comorbidità con ADHD, decorso più frequentemente episodico, minore comorbidità esternalizzante, ma aumentata comorbidità internalizzante (ansia), maggiore sensibilità ai trattamenti. Molti di questi pazienti soddisfano i criteri per DB I o DB II.

**Conclusioni.** Una ulteriore validazione di questa distinzione richiederà studi prospettici che esplorino se questi sottotipi rappresentino disturbi differenti o siano parte di un unico spettro di malattie correlate e parzialmente sovrapposte. La stabilità dei due fenotipi non è ancora chiara, anche se studi clinici preliminari suggeriscono che parte dei pazienti con il primo fenotipo potrebbe modificare la fenomenologia durante il decorso del disturbo.



## Bibliografia

- <sup>1</sup> Bhangoo RK, Dell ML, Towbin K, Myers FS, Lowe CH, Pine DS, et al. *Clinical correlates of episodicity in juvenile mania*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2004;13:507-14.
- <sup>2</sup> Biederman J, Faraone S, Mick E, Wozniak J, Chen L, Ouellette C, et al. *Attention deficit and hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity?* J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1996;35:997-1008.
- <sup>3</sup> Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, et al. *Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders*. Arch Gen Psychiatry 2006;63:175-86.
- <sup>4</sup> Brotman MA, Schmajuk M, Rich BA, Dickstein DP, Guyer AE, Costello EJ, et al. *Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children*. Biol Psychiat 2006;60:991-7.
- <sup>5</sup> Craney JL, Geller B. *A prepubertal and early-onset bipolar disorder-I phenotype: review of phenomenology and longitudinal course*. Bipolar Disord 2003;5:243-56.
- <sup>6</sup> Duffy A, Alda M, Kutcher S, Fusee C, Grof P. *Psychiatric symptoms and syndromes among adolescent children of parents with lithium-responsive or lithium-nonresponsive bipolar disorder*. Am J Psychiat 1998;155:431-3.
- <sup>7</sup> Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP, Austin NB. *Treatment-emergent mania in pediatric bipolar disorder: a retrospective case review*. J Affect Disord 2004;82:149-58.
- <sup>8</sup> Faraone SV, Biederman J, Wozniak J, Mundy E, Mennin D, O'Donnell D. *Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania?* J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1997;36:1046-55.
- <sup>9</sup> Findling RL, Gracious BL, McNamara NK, Youngstrom EA, Demeter C, Calabrese JR. *Rapid, continuous cycling and psychiatric comorbidity in pediatric bipolar disorder*. Bipolar Disord 2001;3:202-10.
- <sup>10</sup> Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. *Four-year prospective outcome and naturale history of mania in children with prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype*. Arch Gen Psychiat 2004;61:459-67.
- <sup>11</sup> Goodwin F, Jamison K. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press 1990, pp. 127-156.
- <sup>12</sup> Hantouche EG, Angst J, Akiskal HS. *Factor structure of hypomania: inter-relationships with cyclothymia and the soft bipolar spectrum*. J Affect Disord 2003;73:39-47.
- <sup>13</sup> Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children- Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1997;36:980-8.
- <sup>14</sup> Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. *Defining clinical phenotypes of juvenile mania*. Am J Psychiat 2003;160:430-7.
- <sup>15</sup> Masi G, Toni C, Perugi G, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, et al. *The clinical phenotypes of juvenile bipolar disorder: toward a validation of the episodic-chronic distinction*. Biol Psychiat 2006;59:603-10.
- <sup>16</sup> Masi G, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Pfanner C. *Attention deficit hyperactivity disorder – bipolar comorbidity in children and adolescents*. Bipolar Disord 2006;8:373-81.
- <sup>17</sup> Masi G, Perugi G, Millepiedi S, Mucci M, Toni C, Bertini N, et al. *Developmental differences according to age of onset in juvenile bipolar disorder*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2006;16:679-85.
- <sup>18</sup> Masi G, Perugi G, Millepiedi S, Mucci M, Pari C, Pfanner C, et al. *Clinical implications of DSM-IV subtyping of bipolar disorders in referred children and adolescents*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 2007;46:1299-306.
- <sup>19</sup> Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB. *Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD)*. Biol Psychiat 2004;55:875-81.
- <sup>20</sup> Wozniak J, Biederman J, Kiely K. *Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children*. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1995;34:867-76.