

Fenotipi del Disturbo Ossessivo Compulsivo infantile: influenza dell'età di esordio, genere, sintomatologia e comorbidità

Impact of gender, age at onset, symptomatology and comorbidity in pediatric obsessive-compulsive disorder

G. MASI, S. MILLEPIEDI, C. PFANNER, S. BERLOFFA, C. PARI, M. MUCCI

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

PAROLE CHIAVE. – Disturbo ossessivo compulsivo - Fenotipi - Disturbo da tic - Disturbo da deficit dell'attenzione ed iperattività

KEY WORDS. – *Obsessive-compulsive disorder - Phenotype - Tic disorder - Attention deficit hyperactivity disorder*

Summary

Aims. *Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a common, distressing disorder, which can determine substantial impairments in academic, social, and family functioning. The impact of gender, age at onset, phenotype and comorbidity in pediatric Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is still discussed. Four OCD phenotypes (Contamination/Cleaning; Order/Symmetry; Obsessions/Checking and Hoarding) were considered, based on a four factor dimensional model, but clinical implications of this subtyping is under-explored.*

Aim and methods. *A consecutive series of 257 patients aged 13.6 ± 2.8 years (range 6-18 years), diagnosed with a DSM IV based clinical interview (K-SADS-PL) were included in this study.*

Results. *Order/Symmetry was more frequent in males, and had the highest comorbidity with tics/Tourette syndrome. Contamination/Cleaning was more frequent in females, was the least severe, and was associated a high rate of comorbid anxiety and depression. Hoarding was the most severe, and was associated with a high comorbidity with social phobia and bipolar disorder. Comorbidity with tics /Tourette syndrome and ADHD is more prevalent in males, and is associated with earlier onset and poorer response to treatments.*

Conclusions. *These findings suggest that subtyping according to phenotype and comorbidity may have meaningful clinical implications.*

Introduzione

Il Disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC) infantile, con esordio prima dei 18 anni di età, è un disturbo caratterizzato da alti livelli di sofferenza soggettiva e da marcato impatto sul funzionamento globale socio-familiare e scolastico, con massiccia interferenza sulla qualità di vita del paziente³. È stato ipotizzato che l'età di esordio del disturbo (infanzia vs adolescenza) possa contribuire a differenze nel pattern clinico⁴. Alcuni dati suggeriscono che l'esordio nella prima infanzia avviene più frequentemente nei soggetti di sesso maschile e si associa a ADHD, mentre l'esordio adolescenziale presenta più frequentemente sintomi psicotici⁴. Inoltre mentre i maschi riferiscono più spesso ossessioni di tipo sessuale o religioso, le femmine presenterebbero più frequentemente compulsioni di accumulo (hoarding)¹³. Questi riscontri sembrano differire dai dati del DOC ad insorgenza dopo i 18 anni, nel quale le ossessioni di contaminazione/pulizia sarebbero più frequenti nel sesso femminile, mentre quelle di ordine/simmetria, spesso associate a tic ed a condotte di accumulo¹⁵, prevarrebbero nel sesso maschile.

Malgrado il DOC sia considerato un disturbo unitario, si possono individuare, con una analisi fattoriale, diverse dimensioni sintomatologiche con specifiche implicazioni cliniche, tali da definire fenotipi differenti di malattia. Nel DOC dell'adulto, secondo un modello dimensionale a quattro fattori, sono stati identificati da Leckman e collaboratori⁷, e confermati da altri autori^{2,16}, 4 fenotipi prevalenti: Contaminazione/Pulizia; Ordine/Simmetria; Dubbio/Controllo; Accumulo. Anche nella fascia di età infantile/adolescenziale studi recenti^{17,13} hanno esplorato, attraverso la *Children-Yale Brown Obsessive Compulsive Scale* (CY-BOCS)¹⁶, le dimensioni sintomatologiche, confermando la applicabilità delle quattro dimensioni individuate da Leckman e collaboratori.

Nell'ambito della varietà fenotipica nel DOC infantile è possibile quindi una sottotipizzazione, in grado di individuare, sulla base del quadro sintomatologico, fenotipi con specifiche peculiarità dal punto di vista del profilo di comorbidità, del decorso del disturbo e della risposta ai trattamenti. In particolare la comorbidità con tic¹⁹, ADHD^{5,10} e disturbo bipolare^{8,12} ha evidenziato specifiche caratteristiche cliniche ed evolutive.

La individuazione, sulla base della caratterizzazione clinica, di sottotipi omogenei, può fornire alla ricerca campioni più omogenei per indagini sulla trasmissibilità genetica, sul substrato neuroanatomico o neurochimico delle diverse forme di DOC, che potrebbero aiutare in una nuova categorizzazione del disturbo all'interno della nuova edizione del DSM V.

In un precedente studio abbiamo analizzato le implicazioni della caratterizzazione fenotipica su un campione di 94 soggetti con DOC infantile, con particolare riferimento alla efficacia della farmacoterapia e delle possibili ragioni di non-risposta al trattamento⁹. Nello studio attuale abbiamo verificato su un più ampio campione alcune delle precedenti conclusioni, ed in particolare l'impatto di età

di esordio, genere, quadro sintomatologico e comorbidità nella differenziazione fenotipica del DOC infantile. In particolare sono valutate le implicazioni della sottotipizzazione sulla base delle quattro dimensioni sintomatologiche e delle comorbidità, in particolare con ADHD e sindrome di Tourette, specificamente associati all'esordio infantile del disturbo.

Metodo

Campione

Lo studio, di tipo naturalistico, si basa sul database clinico di un vasto campione di 257 pazienti consecutivi, con diagnosi di DOC secondo i criteri diagnostici del DSM-IV, sulla base di una intervista diagnostica (K-SADS-PL), 174 maschi e 83 femmine, range di età 6-18 anni, età media $13,6 \pm 2,8$ anni, età media di esordio del DOC $10,1 \pm 2,9$ anni. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con ritardo mentale, disturbi pervasivi dello sviluppo e psicosi schizofrenica.

Strumenti

Dopo la somministrazione della K-SADS-PL ai pazienti ed ai genitori è stata somministrata la scala Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale symptom checklist) che descrive la sintomatologia ossessivo/compulsiva in un ampio numero di sintomi organizzati secondo 15 differenti categorie di ossessioni e di compulsioni. Nel nostro studio abbiamo raggruppato le ossessioni e le compulsioni, secondo un modello dimensionale validato per la Y-BOCS nell'adulto⁷, e per la *Children's Y-BOCS*¹⁶ ad uso pediatrico^{5,15-17}, in 4 principali categorie: 1) ossessioni aggressive/ sessuali/ religiose /somatiche e compulsioni di controllo ("Dubbio e Controllo"); 2) ossessioni di ordine e simmetria/ calcolo e compulsioni di ripetizione ("Ordine e Simmetria"); 3) ossessioni di contaminazione e compulsioni di lavaggio ("Contaminazione e Pulizia"); 4) ossessioni e compulsioni di accumulo ("Accumulo"). Nel nostro studio abbiamo preso in considerazione la categoria più grave, stabile ed interferente al momento della visita e/o nell'ultimo anno di malattia.

La gravità di malattia alla baseline è stata valutata sulla base della *Clinical Global Impression-Severity score* (CGI-S), mentre la compromissione del funzionamento è stata valutata con la *Children-Global Assessment Scale* (C-GAS).

Le caratteristiche cliniche del campione sono riportate in Tabella I.

Risultati

1) Differenze in base al genere

Al baseline non si riscontrano differenze significative in base ad età, età di esordio del disturbo, gravità clinica e funzionamento globale nei due sessi (Tab. I). Le femmine presentano più frequentemente sintomi di Contaminazione/Pulizia (31,3% vs. 15,5, $p = ,006$), mentre nei maschi prevalgono sintomi di Ordine /Simmetria (46,5% vs. 24,1%, $p = ,000$). La comorbidità con ADHD risulta più

Tab. I. Caratteristiche cliniche di bambini ed adolescenti affetti da DOC: campione totale e confronto tra maschi ($n = 174$) e femmine ($n = 83$).

| | Campione totale | Maschi | Femmine | | |
|---------------------------|------------------------|----------------|----------------|--------------------------------|----------|
| | N = 257 | N = 174 | N = 83 | t o χ^2 | p |
| Età, media (ds) | 13,6 (2,7) | 13,8 (2,6) | 13,1 (2,9) | 1,9 (255) | ,053 |
| Età eso,media (ds) | 10,1 (2,9) | 10,1 (2,8) | 10,0 (3,1) | ,3 (255) | ,796 |
| CGI-S, media (ds) | 5,5 (,8) | 5,5 (,8) | 5,5 (,9) | 0,0 (255) | 1,000 |
| C-GAS, media (ds) | 41,0 (6,0) | 40,8 (5,9) | 41,5 (6,1) | -,9 (255) | ,380 |
| Sottotipo, n (%) | | | | | |
| Dubbio | 88 (34,2) | 53 (30,5) | 35 (42,2) | 2,9 (1) | ,087 |
| Ordine | 101 (39,3) | 81 (46,5) | 20 (24,1) | 11,0 (1) | ,000* |
| Contaminazione | 53 (20,6) | 27 (15,5) | 26 (31,3) | 7,6 (1) | ,006* |
| Accumulo | 15 (5,8) | 13 (7,5) | 2 (2,4) | 1,8 (1) | ,182 |
| Comorbidità, n (%) | | | | | |
| Dist. Ansia Generalizzata | 101 (39,3) | 67 (38,5) | 34 (41,0) | ,06 (1) | ,810 |
| Dist. Ansia Separazione | 73 (28,4) | 41 (23,6) | 32 (38,5) | 5,5 (1) | ,019* |
| Disturbo di Panico | 41 (16,0) | 19 (10,9) | 22 (26,5) | 9,1 (1) | ,003* |
| Fobia sociale | 98 (38,1) | 70 (40,2) | 28 (33,7) | ,7 (1) | ,387 |
| Fobia semplice | 47 (18,3) | 33 (18,9) | 14 (16,9) | ,06 (1) | ,815 |
| Depressione | 70 (27,2) | 49 (28,2) | 21 (25,3) | ,1 (1) | ,740 |
| Dist Bipolare | 88 (34,2) | 56 (32,2) | 32 (38,5) | ,7 (1) | ,387 |
| Tic/Tourette | 81 (31,6) | 68 (39,1) | 13 (15,7) | 13,2 (1) | ,000* |
| ADHD | 44 (17,1) | 37 (21,3) | 7 (8,4) | 5,6 (1) | ,017* |
| Dist. Oppsit.-Provoc. | 58 (22,6) | 37 (21,3) | 21 (25,3) | ,3 (1) | ,573 |
| Dist. Condotta | 24 (9,3) | 19 (10,9) | 5 (6,0) | 1,1 (1) | ,302 |

*: significatività statistica ($p < ,05$); CGI-S: *Clinical Global Impression-Severity*; C-GAS: *Children-Global Assessment Scale*.

frequente nei soggetti di sesso maschile (21,3% vs. 8,4%, $p = ,017$), così come quella con disturbo da tic (39,1% vs. 15,7%, $p = ,000$). I soggetti di sesso femminile presentano più spesso disturbo di ansia di separazione (38,5% vs. 23,6%, $p = ,019$) e disturbo di panico (26,5% vs. 10,9%, $p = ,003$).

2) Differenze in base all'età di esordio

Il campione è stato suddiviso in base all'età di esordio, prima dei 12 anni ($n = 170$, età media di esordio $8,4 \pm 2,1$ anni) e dopo i 12 anni ($n = 87$, età

Tab. II. Caratteristiche cliniche di bambini ed adolescenti affetti da DOC con esordio prima ($n = 170$) e dopo ($n = 87$) 12 anni di età.

| | Esordio < 12 | | Esordio > 12 | |
|----------------------------------|--------------|------------|--------------|-------|
| | N = 170 | N = 87 | t o χ^2 | p |
| Maschi (n,%) | 117 (68,8) | 57 (65,5) | ,2 (1) | ,693 |
| Età, media (ds) | 12,6 (2,7) | 15,5 (2,3) | -8,6 (255) | ,000* |
| Età esordio, media (ds) | 8,4 (2,1) | 13,2 (1,1) | -20,0 (255) | ,000* |
| CGI-S, media (ds) | 5,5 (,8) | 5,5 (,8) | 0,0 (255) | 1,000 |
| C-GAS, media (ds) | 40,9 (5,9) | 41,3 (6,1) | -,5 (255) | ,612 |
| Sottotipo, n (%) | | | | |
| Dubbio | 54 (31,8) | 34 (39,1) | 1,1 (1) | ,303 |
| Ordine | 69 (40,6) | 32 (36,8) | ,2 (1) | ,648 |
| Contaminazione | 38 (22,3) | 15 (17,2) | ,3 (1) | ,562 |
| Accumulo | 9 (5,3) | 6 (6,9) | ,06 (1) | ,812 |
| Comorbidità, n (%) | | | | |
| Dist. Ansia Generalizzata | 66 (38,8) | 35 (40,2) | 0,0 (1) | ,989 |
| Dist. Ansia Separazione | 53 (31,2) | 20 (23,0) | 1,5 (1) | ,218 |
| Disturbo di Panico | 24 (14,1) | 17 (19,5) | ,9 (1) | ,345 |
| Fobia sociale | 70 (41,1) | 28 (32,2) | 1,6 (1) | ,205 |
| Fobia semplice | 32 (18,8) | 15 (17,2) | ,02 (1) | ,889 |
| Depressione | 43 (25,3) | 27 (31,0) | 3,3 (1) | ,070 |
| Dist Bipolare | 56 (32,9) | 32 (36,8) | ,7 (1) | ,406 |
| Tic/Tourette | 63 (37,0) | 18 (20,7) | 6,4 (1) | ,011* |
| ADHD | 34 (20,0) | 10 (11,5) | 2,4 (1) | ,124 |
| Disturbo Oppositivo Provocatorio | 47 (27,6) | 11 (12,6) | 6,6 (1) | ,010* |
| Disturbo della Condotta | 16 (9,4) | 8 (9,2) | ,03 (1) | ,865 |

*: significatività statistica ($p < .05$); CGI-S: Clinical Global Impression-Severity; C-GAS: Children-Global Assessment Scale.

media di esordio $13,2 \pm 1,1$ anni) (Tab. II). Non si sono riscontrate differenze significative riguardo alla gravità, all'impatto funzionale ed alla sottotipizzazione sintomatologica. I pazienti con esordio precoce presentano una più frequente associazione con disturbo oppositivo-provocatorio (27,6% vs. 12,6%, $p = ,010$) e con disturbo da tic (37,0% vs. 20,7%, $p = ,011$).

3) Differenze in base alla sottotipizzazione sintomatologica

La distribuzione del campione in base all'analisi dimensionale dei sintomi è riportata in Tabella III.

Il fenotipo Ordine/Simmetria è risultato il più frequente ($n = 101$, 39,3%), seguito da Dubbio/Controllo ($n = 88$, 34,2%), Contaminazione/Pulizia ($n = 53$, 20,6%), ed infine Accumulo ($n = 15$, 5,8%).

Per quanto riguarda la distribuzione di genere i fenotipi Accumulo e Ordine/Simmetria sono risultati significativamente più frequenti nei maschi (86,7% e

Tab. III. Correlazione tra diversi fenotipi sintomatologici.

| | Dubbio | Ordine | Contam. | Accumulo | F o χ^2 | p |
|---------------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|--------------------------------|----------|
| | N = 88 | N = 101 | N = 53 | N = 15 | | |
| Maschi, n (%) | 53 (60,2) | 81 (80,2) | 27 (50,9) | 13 (86,7) | 18,7 (3) | ,000* |
| Età, media (ds) | 14,0 (2,5) | 13,5 (3,0) | 12,7 (2,2) | 14,7 (2,7) | 3,6 (256) | ,015* |
| Età eso, media (ds) | 10,4 (2,9) | 9,8 (3,0) | 10,0 (2,7) | 9,8 (3,2) | ,7 (256) | ,546 |
| CGI-S, media (ds) | 5,7 (.8) | 5,4 (.9) | 5,2 (.6) | 6,1 (.6) | 7,7 (256) | ,000* |
| C-GAS, media (ds) | 39,6 (5,2) | 41,8(6,5) | 43,3 (5,3) | 36,2 (3,8) | 8,8 (256) | ,000* |
| Comorbidità, n (%) | | | | | | |
| Dist. Ansia Generalizzata | 38 (43,2) | 31 (30,7) | 29 (54,7) | 4 (26,7) | 9,9 (3) | ,025* |
| Dist. Ansia Separazione | 27 (30,7) | 22 (21,8) | 21 (39,6) | 2 (13,3) | 8,6 (3) | ,046* |
| Disturbo di Panico | 22 (25,0) | 9 (8,9) | 10 (18,9) | 0 (0) | 12,3 (3) | ,008* |
| Fobia sociale | 39 (44,3) | 29 (28,7) | 20 (37,7) | 10 (66,7) | 10,4 (3) | ,020* |
| Fobia Semplice | 9 (21,6) | 12 (11,9) | 15 (28,3) | 1 (6,7) | 7,1 (3) | ,088 |
| Depressione | 30 (34,1) | 21 (20,8) | 16 (30,2) | 4 (26,7) | 8,3 (3) | ,051* |
| Dist Bipolare | 33 (37,5) | 31 (30,7) | 15 (28,3) | 10 (66,7) | 8,7 (3) | ,042* |
| Tic/Tourette | 26 (29,5) | 43 (42,6) | 9 (17,0) | 3 (20,0) | 12,0 (3) | ,009* |
| ADHD | 11 (12,5) | 21 (20,8) | 10 (18,9) | 2 (13,3) | 2,5 (3) | ,636 |
| Dist. Oppos-Provocat. | 18 (20,4) | 28 (27,7) | 12 (22,6) | 0 (0) | 6,1 (3) | ,139 |
| Disturbo della Condotta | 7 (10,0) | 10 (9,9) | 4 (7,5) | 3 (20,0) | 2,4 (3) | ,660 |

*: significatività statistica ($p < ,05$); CGI-S: *Clinical Global Impression-Severity*; C-GAS: *Children-Global Assessment Scale*.

80,2%, $p = ,000$) L'età della prima consultazione differisce in modo significativo nei gruppi ($p = ,015$), risultando i pazienti con fenotipo Accumulo quelli con età maggiore e quelli con fenotipo Contaminazione/Pulizia i più giovani. L'età di esordio non distingue invece i 4 fenotipi.

Differenze significative sono state riscontrate per quanto riguarda gravità clinica al baseline, (CGI-S) ($p = ,000$) e compromissione funzionale (C-GAS) ($p = ,000$). Il fenotipo Accumulo è apparso più grave al baseline, rispetto ai fenotipi Ordine/Simmetria e Contaminazione/Pulizia, ma non rispetto al fenotipo Dubbio/Controllo. Quest'ultimo fenotipo appare significativamente più grave rispetto a Contaminazione/Pulizia (post-hoc, Tukey test).

L'analisi delle comorbidità evidenzia che il Disturbo d'Ansia Generalizzata (DAG) e il Disturbo d'Ansia di Separazione (DAS) sono più frequenti in pazienti con fenotipo Contaminazione/Pulizia, mentre il Disturbo di Panico (DP) e la Depressione Unipolare si associano più spesso al fenotipo Dubbio/Controllo. La Fobia Sociale (FS) ed il Disturbo Bipolare (DB) sono maggiormente rappresentati nel fenotipo Accumulo. Invece i tic sono significativamente più frequenti nel fenotipo Ordine/Simmetria.

4) *Comorbidità con disturbo da tic/sindrome di Tourette.*

81 pazienti (31,5%) presentano una comorbidità con disturbo cronico da tic/sindrome di Tourette. Il confronto tra pazienti con e senza tic evidenzia come questa comorbidità sia maggiore nei maschi (83,9% vs. 60,2%, $p = ,000$) e con un più precoce esordio del DOC ($9,1 \pm 2,9$ anni vs. $10,5$, $p = ,000$) Dal punto di vista delle manifestazioni sintomatologiche, i soggetti con tic presentano sintomi di Ordine/Simmetria (53,1% vs. 32,9%, $p = ,003$), e più raramente sintomi di Contaminazione/Pulizia (11,1% vs. 25,0%, $p = ,017$). È inoltre inferiore la comorbidità con DAG (29,6% vs. 43,7%, $p = ,044$), DP (6,2% vs. 20,4%, $p = ,006$) e depressione unipolare (17,3% vs. 31,8%, $p = ,023$), mentre elevata risulta l'associazione con ADHD (29,6% vs. 11,4%, $p = ,000$).

5) *Comorbidità con ADHD*

44 pazienti (17,1%) presentano una comorbidità con ADHD. Si tratta prevalentemente di soggetti maschi (84,1% vs. 64,3%, $p = ,017$), con un più precoce esordio del DOC ($9,2 \pm 3,3$ vs. $10,2 \pm 2,8$, $p = ,038$), elevata comorbidità con disturbo bipolare (50,0% vs. 31,0%, $p = ,025$), tic / sindrome di Tourette (54,5% vs. 26,8%, $p = ,000$) e disturbo oppositivo/provocatorio (36,4% vs. 19,7%, $p = ,027$). Più rara risulta invece l'associazione con FS (22,7% vs. 41,3%, $p = ,032$).

Tab. IV. Caratteristiche cliniche di bambini ed adolescenti affetti da DOC con (n = 81) e senza (n = 176) comorbidità con disturbo da tic.

| | DOC+Tic | DOC senza Tic | t or χ^2 | p |
|---------------------------|------------|---------------|---------------|-------|
| | N = 81 | N = 176 | | |
| Maschi, n (%) | 68 (83.9) | 106 (60.2) | 13.2 (1) | .000* |
| Età, media (ds) | 13.4 (2.8) | 13.7 (2.7) | -.8 (255) | .414 |
| Età esordio, media (ds) | 9.1 (2.9) | 10.5 (2.9) | -3.6 (255) | .000* |
| CGI-S, media (ds) | 5.6 (.8) | 5.4 (.8) | 1.9 (255) | .064 |
| CGI-I, media (ds) | 2.4 (.7) | 2.2 (.8) | 1.9 (255) | .054* |
| C-GAS, media (ds) | 40.2 (6.3) | 41.4 (5.8) | -1.5 (255) | .135 |
| Sottotipi, n (%) | | | | |
| Dubbio | 26 (32.1) | 62 (35.2) | .1 (1) | .727 |
| Ordine | 43 (53.1) | 58 (32.9) | 8.6 (1) | .003* |
| Contaminazione | 9 (11.1) | 44 (25.0) | 5.7 (1) | .017* |
| Accumulo | 3 (3.7) | 12 (6.8) | .5 (1) | .482 |
| Comorbidità, n (%) | | | | |
| Dist. Ansia Generalizzata | 24 (29.6) | 77 (43.7) | 4.1 (1) | .044* |
| Dist. Ansia Separazione | 20 (24.7) | 53 (30.1) | .6 (1) | .455 |
| Disturbo di Panico | 5 (6.2) | 36 (20.4) | 7.4 (1) | .006* |
| Fobia sociale | 25 (30.9) | 73 (41.5) | 2.2 (1) | .136 |
| Fobia semplice | 12 (14.8) | 35 (19.9) | .6 (1) | .422 |
| Depressione | 14 (17.3) | 56(31.8) | 5.2 (1) | .023* |
| Dist Bipolare | 23 (28.4) | 65 (36.9) | 1.4 (1) | .231 |
| ADHD | 24 (29.6) | 20 (11.4) | 11.8 (1) | .000* |
| Dist. Opposite-Provoc. | 17 (21.0) | 41(23.3) | .06 (1) | .802 |
| Dist. della Condotta | 12 (14.8) | 12 (6.8) | 3.3 (1) | .069 |

*: significatività statistica ($p < .05$); CGI-S: *Clinical Global Impression-Severity*; C-GAS: *Children-Global Assessment Scale*.

Discussione

Il nostro studio esplora le caratteristiche cliniche del DOC infantile in un vasto campione di bambini ed adolescenti, afferiti alla nostra Unità per disturbi d'ansia e dell'umore. Sono state analizzate le caratteristiche cliniche al baseline (sintomatologia, gravità, compromissione funzionale e comorbidità) nei 4 fenotipi identificati in base alle dimensioni sintomatologiche secondo Leckman ⁷.

Tab. V. Caratteristiche cliniche di bambini ed adolescenti affetti da DOC con (n = 44) e senza (n = 213) comorbidità con disturbo ADHD.

| | OCD+ADHD | OCD senza ADHD | t or χ^2 | p |
|---------------------------|------------|-------------------|---------------|-------|
| | N = 44 | N = 213 | | |
| Maschi, n (%) | 37 (84,1) | 137 (64,3) | 5,6 (1),017* | |
| Età, media (ds) | 12,9 (2,7) | 13,7 (2,7) | -1,8 (255) | ,075 |
| Età esordio, media (ds) | 9,2 (3,3) | 10,2 (2,8) | -2,1 (255) | ,038* |
| CGI-S, media (ds) | 5,5 (,8) | 5,5 (,8) | 0,0 (255) | 1,000 |
| C-GAS, media (ds) | 40,6 (4,3) | 41,1 (6,3) | -,5 (255) | ,616 |
| Sottotipo n (%) | | | | |
| Dubbio | 11 (25,0) | 77 (36,2) | 1,5 (1) | ,213 |
| Ordine | 21 (47,7) | 80 (37,6) | 1,2 (1) | ,277 |
| Contaminazione | 10 (22,7) | 43 (20,2) | ,03 (1) | ,862 |
| Accumulo | 2 (4,5) | 13 (6,1) | ,002 (1) | ,962 |
| Comorbidità, n (%) | | | | |
| Dist. Ansia Generalizzata | 15 (34,1) | 86 (40,4) | ,4 (1) | ,544 |
| Dist. Ansia Separazione | 13 (29,5) | 60 (28,2) | ,00 (1) | ,999 |
| Disturbo di Panico | 3 (6,8) | 38 (17,8) | 2,5 (1) | ,111 |
| Fobia sociale | 10 (22,7) | 88 (41,3) | 4,6 (1) | ,032* |
| Fobia semplice | 7 (15,9) | 40 (18,8) | ,05 (1) | ,815 |
| Depressione | 9 (20,5) | 61 (28,6) | ,9 (1) | ,355 |
| Dist Bipolare | 22 (50,0) | 66 (31,0) | 5,0 (1) | ,025* |
| Tic/Tourette | 24 (54,5) | 57 (26,8) | 11,8 (1) | ,000* |
| Dist. Opposit-Provocat. | 16 (36,4) | 42 (19,7) | 4,9 (1) | ,027* |
| Dist. della Condotta | 8 (18,2) | 16 (7,5) | 3,7 (1) | ,054 |

*: significatività statistica ($p < ,05$); CGI-S: *Clinical Global Impression-Severity*; C-GAS: *Children-Global Assessment Scale*.

Particolare attenzione è stata posta alla comorbidità con disturbi particolarmente tipici della età pediatrica, quali tic/sindrome di Tourette ed ADHD.

I soggetti di sesso maschile sono risultati più del doppio dei soggetti di sesso femminile (2.1:1). Questo dato concorda con nostri precedenti lavori⁹, e con altri reports^{13 19}. Il fenotipo Ordine/Simmetria sembrerebbe molto più frequente nei maschi, mentre il fenotipo Contaminazione/Pulizia prevale nelle femmine. Questo dato è stato ampiamente confermato nella popolazione adulta. Uno studio recente su bambini ossessivi rileva una prevalenza dell'Accumulo nelle femmine¹³,

in contrasto con i dati dell'adulto¹⁵. Nel nostro campione non abbiamo rilevato differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'Accumulo nei due sessi (7,5% nei maschi, 2,4% nelle femmine), essendo probabilmente la percentuale di questo sottotipo troppo bassa. Per quanto riguarda la comorbidità, sia il disturbo da tic che l'ADHD risultano più frequenti nei maschi, mentre il disturbo d'ansia di separazione ed il disturbo di panico prevalgono nelle femmine.

Il dato riguardante l'esordio più precoce nei maschi, riportato in altri studi¹⁹ non è confermato nel nostro campione. I nostri dati suggeriscono come un esordio prima dei 12 anni possa correlarsi ad un'elevata comorbidità con tic e disturbo oppositivo provocatorio.

I differenti fenotipi in base alla sintomatologia del DOC non sembrano essere condizionati dall'età di esordio, anche se il fatto che i due gruppi avessero entrambi una età media superiore a 12 anni potrebbe aver oscurato possibili differenze evolutive, in particolare per la presenza di ossessioni sessuali ed aggressive, riportate come più frequenti in età adolescenziale⁴.

Il più frequente fenotipo nel nostro campione è risultato Ordine /Simmetria (39,3%), seguito da Dubbio/Controllo (34,2%), Contaminazione/Pulizia (20,6%) e Accumulo (5,8%). La percentuale dei giovani pazienti con sintomi di Accumulo è risultata più bassa rispetto ai dati della letteratura^{4,13}, probabilmente per la nostra decisione di includere in ogni categoria solo i pazienti nei quali quella tipologia fosse la prevalente nel quadro clinico complessivo, potendo nelle forme più lievi l'Accumulo essere una dimensione associata ma non prevalente.

Riguardo all'implicazione dei fenotipi sulla comorbidità il fenotipo Dubbio/Controllo si associa più frequentemente con i disturbi depressivi e disturbo di panico, il fenotipo Ordine/Simmetria con il disturbo da tic. Il fenotipo con Contaminazione/Pulizia appare il meno grave al baseline, e con un'alta comorbidità internalizzante (DAG, DAS e depressione). In linea con i precedenti lavori del nostro gruppo^{9,12} e di altri²⁰, l'Accumulo si associa a maggiore gravità ed a maggiore comorbidità con fobia sociale e disturbo bipolare. Inoltre questi pazienti al momento della prima consultazione sono significativamente più grandi per età, mentre non è diversa l'epoca di esordio rispetto agli altri fenotipi, suggerendo un più lungo periodo non diagnosticato e trattato. L'unico studio presente in letteratura sull'Accumulo in bambini e negli adolescenti¹⁸ mostra come questi pazienti abbiano un insight minore di malattia e presentino più spesso pensiero magico, elevati livelli di ansia, aggressività, lamentele somatiche, sintomi esternalizzanti ed internalizzanti. Questa costellazione sindromica potrebbe richiedere pertanto un approccio terapeutico specifico e peculiare¹³.

L'elevato riscontro di comorbidità è in accordo con i dati di una recente metanalisi⁶, secondo cui sono riscontrati disturbi d'ansia nel 31% dei soggetti (range 13-70%), disturbi dell'umore nel 31% (range 8-73%), disturbi del comportamento dirompente nel 25% (range 3-57%), disturbo da tic nel 21% (range 13-26%). Un possibile *selection bias* nel nostro studio potrebbe essere dovuto al

fatto che parte dei nostri pazienti afferivano non primariamente per il trattamento del DOC, ma per altri disturbi d'ansia e dell'umore.

L'associazione DOC/tic è considerata un fenotipo specifico, caratterizzato da esordio più precoce, prevalenza nei maschi, con peculiari profili di comorbidità e decorso^{3,4}. Nel nostro studio questi dati vengono confermati, con particolare rilievo per la costellazione sindromica DOC-tic-ADHD.

La comorbidità DOC/ADHD è stata solo recentemente esplorata^{5,10}, ed è stato ipotizzato come essa possa essere il principale fattore che condiziona la precoce età di esordio del DOC. Nel nostro studio questa comorbidità sembra condizionare non solo l'età di esordio, ma anche l'aumentato rischio per altri disturbi del comportamento dirompente e/o per disturbo bipolare e/o tic associati.

Il nostro studio di tipo naturalistico presenta alcune limitazioni. La gravità del nostro campione, affetto ad un centro di terzo livello con reclutamento nazionale, confermata dagli alti punteggi a CGI-S e C-GAS, è probabilmente superiore a quella valutata in setting clinici routinari. Un altro limite metodologico deriva dal fatto che ogni categoria è stata costruita sulla base della dimensione sintomatologia prevalente nella valutazione attuale e dell'ultimo anno, e questo potrebbe aver eccessivamente semplificato il quadro clinico, pur riducendo il rischio di recall bias. Inoltre le categorie diagnostiche sono state considerate stabili nel corso del follow-up. In effetti Delorme et al.¹ confermano che le dimensioni sintomatologiche sono prevalentemente stabili nel tempo, essendo la maggior parte dei mutamenti presenti all'interno delle singole dimensioni. La stessa stabilità delle dimensioni è stata riscontrata in campioni adulti¹⁴.

Nonostante tali limitazioni, il nostro studio può contribuire ad un approfondimento delle implicazioni della sottotipizzazione del DOC in base ai fenotipi sintomatologici ed al profilo di comorbidità. Tali implicazioni sono basate su una casistica italiana, aspetto significativo data la possibile influenza di fattori culturali. Di fatti l'identificazione di sottotipi specifici nei bambini e negli adolescenti, in particolare quelli associati ai disturbi esternalizzati e quelli con sintomi di Accumulo, sembrerebbe avere importanti ed utili ripercussioni nella pratica clinica per quanto riguarda gravità, prognosi e differente risposta ai trattamenti¹¹. Ulteriori studi pertanto si rendono al momento necessari su vasti campioni di bambini ed adolescenti per valutare la validità e la stabilità della sottotipizzazione in base ai sintomi in questa fascia di età e per approfondirne le correlazioni cliniche, prognostiche e terapeutiche.

Riassunto

Introduzione. Il disturbo ossessivo compulsivo (DOC) ad esordio in età infantile è un disturbo relativamente frequente e spesso invalidante. Le implicazioni cliniche di età di esordio, differenza di genere, quadro sintomatologico e comorbidità sono ancora discusse. Nell'ambito della eterogeneità clinica del di-

sturbo, sono stati identificati 4 fenotipi diversi in base al quadro sintomatologico: Contaminazione/Pulizia; Ordine/Simmetria; Dubbio/Controllo e Accumulo, ma le differenze cliniche tra questi fenotipi sono ancora poco esplorate.

Metodo. Scopo di questo studio è quello di esplorare tali aspetti in un ampio gruppo di 257 pazienti consecutivi di età compresa tra 6 e 18 anni (età media $13,6 \pm 2,8$ anni).

Risultati. Le forme con Ordine/Simmetria sono risultate più frequenti nei maschi, e più frequentemente associate a tic/sindrome di Tourette. Le forme con il fenotipo Contaminazione/Pulizia prevalgono nelle femmine, presentano un'elevata comorbidità con disturbi ansiosi e depressivi ed una gravità globale minore. Il fenotipo con Accumulo è associato ad una maggiore gravità e ad una frequente comorbidità con fobia sociale e disturbo bipolare. La comorbidità con tic/sindrome di Tourette ed ADHD è più spesso associata al sesso maschile, ad un esordio più precoce dei sintomi ossessivo-compulsivi ed a una minore risposta ai trattamenti

Conclusioni. Tali dati suggeriscono che la differenziazione fenotipica del DOC infantile, sulla base della espressione clinica e della comorbidità, può avere significative implicazioni sul piano clinico-prognostico.

Bibliografia

- ¹ Delorme R, Bille A, Betancour C, Mathieu F, Chabane N, Mouren-Simeoni MC, et al. *Exploratory analysis of obsessive compulsive symptom dimensions in children and adolescents: a prospective follow-up study.* BMC Psychiatry 2006;6:1 E-pub.
- ² Denys D, De Geus F, Van Megen H, Westenberg H. *Use of factor analysis to detect potential phenotypes in obsessive-compulsive disorder.* Psychiatry Res 2004;128:273-80.
- ³ Geller D, Biederman J, Jones J, Park K, Schwartz S, Shapiro S, et al. *Is juvenile obsessive compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998;37:420-7.
- ⁴ Geller DA, Biederman J, Faraone S, Agranat A, Craddock K, Hagermoser L, et al. *Developmental aspects of obsessive compulsive disorder: findings in children, adolescents, and adults.* J Nerv Ment Dis 2001;189:471-7.
- ⁵ Geller DA, Biederman J, Griffin S, Jones J, Lefkowitz TS. *Comorbidity of juvenile obsessive-compulsive disorder with disruptive behavior disorders.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996;35:1637-46.
- ⁶ Geller DA. *Obsessive-compulsive spectrum disorders in children and adolescents.* Psych Clin North Am 2006;29:353-70.
- ⁷ Leckman JF, Grice DE, Boaedman J, Zhan H, Bitale A, Bondi C, et al. *Symptoms of obsessive-compulsive disorder.* Am J Psychiatry 1997;154:911-7.
- ⁸ Masi G, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, et al. *Obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: focus on children and adolescents.* J Affect Disord 2004;78:175-83.
- ⁹ Masi G, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Milantoni L, Arcangeli F. *A naturalistic study of referred children and adolescents with obsessive-compulsive disorder.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:673-81.
- ¹⁰ Masi G, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Pfanner C, Arcangeli F. *Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and ADHD in referred children and adolescents.* Comprehensive Psychiatry 2006;47:42-7.

- ¹¹ Masi G, Millepiedi S, Perugi G, Pfanner C, Berloffia S, Pari C, et al. *A naturalistic retrospective study of pharmacotherapy in pediatric obsessive-compulsive disorder*. CNS Drugs, in press.
- ¹² Masi G, Perugi G, Millepiedi S, Toni C, Mucci M, Pfanner C, et al. *Bipolar comorbidity in pediatric obsessive-compulsive disorder: clinical and treatment implications*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2007;17:475-86.
- ¹³ Mataix-Cols D, Nakatani E, Micali N, Heyman I. *Structure of obsessive compulsive symptoms in pediatric OCD*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008;47:773-8.
- ¹⁴ Mataix-Cols D, Rauch SL, Baer L, Eisen JL, Shera DM, Goodman WK, et al. *Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-years follow-up study*. Am J Psychiatry 2002;159:263-8.
- ¹⁵ Samuels J, Bienvenu OJ 3rd, Riddle MA, Cullen BA, Grados MA, Liang KY, et al. *Hoarding in obsessive compulsive disorder: results from a case-control study*. Behav Res Ther 2002;40:517-28.
- ¹⁶ Scahill L, Riddle MA, McSwiggan-Hardin M, Ort SI, King RA, et al. *Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: reliability and validity*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:844-52.
- ¹⁷ Stewart SE, Rosario MC, Baer L, Carter AS, Brown TA, Scharf JM, et al. *Four-factor structure of obsessive compulsive disorder symptoms in children, adolescent and adults*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008;47:763-72.
- ¹⁸ Storch E, Lack C, Merlo L, Jeffken, GL, Jacob ML, Murphy TK, Goodman WK. *Clinical features of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and hoarding symptoms*. Compr Psychiatry 2007;48:313-8.
- ¹⁹ Swedo S, Rapaport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. *Obsessive compulsive disorder in children and adolescents*. Arch Gen Psychiatry 1999;46:335-41.
- ²⁰ Wheaton M, Cromer K, Lasalle-Ricci VH, Murphy D. *Characterizing the hoarding phenotype in individuals with OCD: Associations with comorbidity, severity and gender*. J Anxiety Dis 2007; Feb 12, E-pub.