

**Comorbilità tra Disturbo ossessivo-
compulsivo e Schizofrenia:
prevalenza, teorie esplicative e lo
stato nosologico.**

UOC Neuropsichiatria Infantile

Dott. Francesco Demaria

Metodologia

- **L'obiettivo** di questo lavoro è quello di fornire un quadro descrittivo aggiornato delle evidenze empiriche rilevanti per quanto riguarda l'associazione tra DOC e la Schizofrenia.
- E' stata effettuata una **ricerca bibliografica attraverso PubMed nel periodo tra il 1980 e il marzo 2012**. Parole-chiave: schizofrenia e disturbo ossessivo-compulsivo, schizo-ossessivo, psicotico e DOC.
- La ricerca si è definita su tre aree fondamentali di studio:
 1. **prevalenza di comorbidità,**
 2. **le teorie esplicative di associazione DOC - Schizofrenia,**
 3. **lo stato nosologico di questa comorbidità.**

Prevalenza di comorbidità tra DOC e Schizofrenia

Si sono rilevati studi empirici in campioni sia di **comunità che clinici**; i risultati sono condizionati da **differenze metodologiche**. Tra queste limitazioni vi sono aspetti procedurali propri nella diagnosi del Disturbo ossessivo clinico perché alcuni studi analizzati utilizzano criteri diagnostici del DSM- IV per codificare il DOC, mentre altri studi considerano la presenza di sintomi ossessivo-compulsivi (SOC) sulla base dei punteggi su scale specifiche.

Prevalenza di comorbidità tra DOC e Schizofrenia

Rispetto alla ricerca in **campioni di comunità** si sostiene che la prevalenza di comorbidità nei pazienti con una diagnosi primaria di Schizofrenia è del 12 % (14) .

Questo dato è significativo perché la prevalenza di DOC nella popolazione generale è del 0.8-2.5 % (15) .

Se poi si considera nella popolazione generale la sintomatologia ossessivo-compulsiva (SOC) l'aumento % raggiunge il 25 % (16) .

Questa proporzione della sintomatologia SOC nella popolazione generale è simile a quella riscontrata nei pazienti con SOC psicotico che rappresenta il 21-24 % (17) .

I risultati in campioni di comunità sottolineano il fatto che la Schizofrenia aumenta il rischio di DOC (versus SOC) con un rapporto di probabilità pari a 5,0-6,0 .

Prevalenza di comorbidità tra DOC e Schizofrenia

Per quanto riguarda gli studi di prevalenza su **campioni clinici**:

In studi su campioni psicotici , la prevalenza della comorbidità varia da 25-40 % rispetto ai sintomi SOC (18, 20) mentre si riduce al 14-26 % se diagnosticato il DOC (10, 21, 24) .

In generale, **non vi erano differenze significative nella prevalenza di questa comorbidità quando i pazienti psicotici si contrappongono dal comunitario versus campioni clinici.**

Tuttavia, diversi **studi prospettici** in pazienti schizofrenici suggeriscono **che la comorbidità con la patologia ossessiva è ridotta o oscilla nel corso longitudinale della psicosi (28, 30) rilevando solo la metà dei pazienti (7-11 %) dopo cinque anni dall'esordio (31) .**

Questi ultimi risultati non escludono l'effetto terapeutico derivato dai trattamenti psicotropi.

Le teorie che spiegano l'associazione tra DOC e Schizofrenia

DOC come prodromo psicotico

Per verificare questa teoria devono essere soddisfatte 2 condizioni:

- 1) soggetti con vulnerabilità psicotica devono avere una elevata prevalenza di DOC
- 2) remissione sintomi ossessivi quei soggetti ormai in psicosi .

In relazione alla prima ipotesi , si è determinato trasversalmente che il **20% dei soggetti UHR presentano un DOC (36, 37).**

Nell'unico studio a lungo termine prospettico (sette anni) non è stata osservata una maggiore probabilità di sviluppare psicosi tra i pazienti UHR (38) che hanno manifestato un DOC (38).

Le teorie che spiegano l'associazione tra DOC e Schizofrenia

DOC come fattore di rischio

Una delle linee principali di studio riguarda la possibilità che uno dei 2 disturbi diventa un fattore di rischio per l'altro.

Molti studi hanno ricercato se il ruolo del DOC potesse essere un potenziale fattore di rischio per la Schizofrenia .

Per verificare questa condizione, due presupposti devono essere soddisfatti :

- 1) il DOC deve precedere la psicosi
- 2) deve persistere in misura maggiore tra i soggetti che hanno sviluppato un processo psicotico .

Sono stati analizzati studi sia prospettici che retrospettivi: in particolare si è rilevato un **effetto bifasico** negli studi in persone con vulnerabilità psicotica (UHR), vale a dire **un minor rischio di psicosi a medio termine (un anno) se nella valutazione iniziale del soggetto viene diagnosticato un DOC (36) ma più probabilità di sviluppare a lungo termine psicosi (sette anni) se la condizione DOC persiste o incide (38).**

Le teorie che spiegano l'associazione tra DOC e Schizofrenia

Fattori di rischio comuni

Studi neuroendocrinologici hanno ricercato neurotrasmettitori coinvolti nell'associazione di comorbidità:

- **Serotonina:** deficit nei campioni DOC (44, 45), nella Schizofrenia un aumento del suo livello di produzione in corteccia prefrontale (46).
- **Dopamina:** eccesso a livello dei gangli basali dei pazienti DOC (47), in pazienti con Schizofrenia vi è una distribuzione bimodale con un aumento nella via mesolimbica ed un deficit nella corteccia prefrontale (48, 49).
- **Glutammato:** eccesso a livello del caudato e corteccia prefrontale nei soggetti DOC (50, 51), un deficit nella corteccia prefrontale in pazienti psicotici (52).

Le teorie che spiegano l'associazione tra DOC e Schizofrenia

Fattori di rischio comuni

Per quanto riguarda la neuroanatomia, numerosi studi hanno riguardato principali aree di interesse quali la corteccia prefrontale e vari nuclei sottocorticali (nucleo caudato, talamo, ippocampo e cervelletto).

- **Corteccia prefrontale:** iperattivazione della corteccia orbitofrontale nel DOC (54) e una ipoattivazione della corteccia dorsolaterale nei pazienti con Schizofrenia (55).
- **Nucleo caudato:** iperattivazione nel DOC (56) mentre nei pazienti con Schizofrenia è stato suggerito il coinvolgimento dell'area dorsolaterale (53).
- **Talamo:** ipoattivazione (57, 58) così come una asimmetria nella zona pulvinar inferiore (59). Maggiore deformazione della zona antero-laterale nei DOC e nella zona posteromediale nei soggetti con Schizofrenia (59).
- **Ippocampo e amigdala:** il primo con alterazioni bilaterali (60) ed il secondo un allargamento nei DOC (60).
- **Cervelletto:** disfunzione cerebellare in entrambe le patologie (56, 61) .

Le teorie che spiegano l'associazione tra DOC e la Schizofrenia

Fattori di rischio comuni

Rispetto al funzionamento neurocognitivo dei pazienti affetti da DOC e Schizofrenia sono stati selezionati studi comparativi DOC versus Schizofrenia (versus controlli).

Le funzioni principali valutate: la memoria visiva/uditiva , abilità visuo-spaziali, velocità di elaborazione e le varie competenze esecutive (fluenza verbale, memoria di lavoro e inibizione della risposta) .

- **Memoria visiva/uditiva** entrambi i disturbi presentano un deficit, anche se questo è di maggiore intensità nei pazienti Schizofrenici (44, 62).
- **Abilità visuo –spaziali:** relative le differenze tra i due disturbi, anche se in uno studio si è rilevato che i pazienti DOC sono risultati migliori rispetto ai soggetti di controllo e Schizofrenici nei compiti che comportano abilità (62).
- **Velocità di elaborazione:** entrambe le patologie manifestano un deficit, essendo questa più elevato nei pazienti schizofrenici (44, 62).
- **Memoria di lavoro:** i risultati indicano che questa funzione è alterata in pazienti con schizofrenia ma non in pazienti con DOC (44, 63).
- **Inibizione della risposta:** sia il gruppo DOC che il gruppo Schizofrenia manifestano prestazioni ridotte nelle prove (63, 64).

DOC indotto da neurolettici

Una linea di ricerca più recente è legata alla possibile induzione o esacerbazione di sintomi ossessivi con la somministrazione di antipsicotici (32).

- Sono stati condotti diversi studi con neurolettici tipici che confermavano le proprietà anti-ossessive (come **aloperidolo**) come coadiuvanti nel trattamento di pazienti affetti da DOC refrattario (66, 67).

I neurolettici atipici sono stati quelli che hanno suscitato ulteriori polemiche data la loro particolare farmacodinamica rispetto ai neurolettici tradizionali. **Sono stati realizzati diversi studi trasversali e prospettici con pazienti psicotici per la valutazione del rischio relativo di ossessività clinica con la prescrizione di un antipsicotico atipico rispetto ad altro farmaco (o placebo):**

- **Amisulpiride:** c'è solo uno studio prospettico che rileva la sua capacità antiossessiva (68) .
- **Risperidone:** c'è uno studio prospettico che testimonia una tendenza antiossessiva (69) nonché altri due studi comparativi che confermano un maggiore effetto antiossessivo rispetto ad olanzapina (29, 70) .
- **Olanzapina:** una notevole capacità **di pro-ossessivo** in studi trasversali in cui è confrontato con clozapina (71, 73) .
- **Clozapina:** franca tendenza **pro-ossesiva** osservabile in studi trasversali (75, 76) che prospettici (77).

Stato nosologico di comorbidità tra DOC e Schizofrenia

Caratteristiche psicopatologiche

- In termini di sintomi psicotici (produttività e insight) non sono state rilevate differenze significative nei soggetti con Schizofrenia versus Schizo – ossessivi (20,21,27,31,40,84,85).
- **I soggetti " schizo - ossessivi " manifestano sintomi negativi** (26 ,86, 89, 23,30,76). A riguardo le caratteristiche della patologia ossessiva modulano l'impatto che ha sui sintomi negativi.
- Per quanto riguarda la sintomatologia ossessiva non si apprezzano differenze significative tra i pazienti "misti" contro le forma DOC "pure " sia nella severità/contenuti OC (34, 35,90,91) sia nell'insight (91- 92) . Uno studio ha trovato una migliore conoscenza delle idee intrusive nei soggetti " schizo - ossessivi "(90) .
- Rispetto ai sintomi depressivi, **vi è consenso nel constatare che i pazienti " misti " manifestano una maggiore tendenza a manifestazioni depressive dell'umore (19,30,31,40,42) e comportamenti parasuicidari (31 , 71) rispetto agli psicotici senza comorbidità** . Ruolo neuroendocrino nel Disturbo ossessivo- compulsivo e Depressione (bassi livelli di serotonina e glutammato alto) potrebbe spiegare la sintomatologia (93) .

Stato nosologico di comorbidità tra DOC e Schizofrenia

Corso e funzionalità psicosociale

- Alcuni studi indicano un esordio precoce del processo psicotico nei pazienti "schizo - ossessivi" (6,23,24,43,41,94).
- Altri studi non hanno trovato differenze intergruppi (26,39,91).
- Rispetto all'età di insorgenza dei sintomi ossessivo-compulsivi, si evidenzia in alcuni lavori un inizio più precoce nei pazienti "misti" rispetto a quelli con OCD "puri" (32,90).
- Per quanto riguarda il **grado di disfunzione psicosociale**, vi è un ampio consenso nel rilevare che i soggetti "schizo - ossessivi" hanno un funzionamento psicosociale **più povero** rispetto agli psicotici "puri" (20,23,25,64,87,91,95) soprattutto se coesiste DOC (contro SOC) (31) .
- Per quanto riguarda il numero e la durata di (ri)ospedalizzazioni i risultati non sono del tutto coerenti (87,94,24, 40,91) .

Stato nosologico di comorbidità tra DOC e Schizofrenia

Correlati neuropsicologici e neuroanatomici

I pazienti " misti" spesso manifestano un peggior funzionamento neurocognitivo rispetto alle psicosi "pure", soprattutto in **attenzione sostenuta, inibizione della risposta e la memoria di lavoro** (64, 87, 88, 96, 98, 99,101).

Per quanto riguarda i correlati neuroanatomici, i pazienti " schizo-ossessivi " hanno alterazioni funzionali e strutturali distintivi che maggiormente influenzano **la corteccia frontale, striato, ippocampo e ventricoli** (102 a 108).

Conclusioni

Studio teorico finalizzato ad esaminare i principali risultati empirici in materia di comorbidità tra DOC e la Schizofrenia:

- **Il DOC può essere un fattore di rischio per la psicosi in soggetti UHR esercitando la sua influenza in modo latente o “in ritardo “ dopo un apparente relativo breve effetto protettivo (36,38).**
- Questi risultati pongono l'idoneità di attuare trattamenti preventivi in pazienti con questo tipo di “prognosi “ .
- **Diversi correlati neuroanatomici e neuropsicologici comuni (44 , 59,60,62) suggeriscono una aberrazione cerebrale correlata .**
- E' obbligatorio chiarire i meccanismi neuroendocrini comuni sottostanti (109) .

Conclusioni (interazione farmacologica)

Potenzialità iatrogena di clozapina e olanzapina (76,77), in particolare a dosi elevate e /o prolungata somministrazione (80, 83). Da esplorare quindi manifestazioni ossessive dopo l'esordio psicotico in corso di terapia farmacologica.

Una linea di ricerca promettente discute il trattamento del disturbo ossessivo indotto da terapia neurolettica (110).

Finora vi è **un unico studio prospettico controllato (con placebo) che indica che l'aripiprazolo è efficace nel trattamento della clinica iatrogena ossessiva (111).**

GRAZIE