

Disturbo depressivo maggiore e sintomi somatici

Diagnosi, diagnosi differenziale, comorbidità e principi di trattamento

Alessandro Cuomo^{1,2}, Andrea Fagiolini¹

¹ Divisione di Psichiatria, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Siena; ² UO Psichiatrica, ASST Mantova 1

video

<https://www.youtube.com/watch?v=D23-ASfMZvw&t=10s>



Summary. Major depressive disorder (MDDs) is characterised by affective-emotional, cognitive and physical symptoms. Affective symptoms may include feelings of hopelessness and profound sadness, irritability, reduced interests, anxiety, reduced ability to experience pleasure. Cognitive symptoms may include decreased concentration, difficulty in maintaining attention, indecisiveness, poor ability to plan and organize, reduced memory, declined mental sharpness, guilt feelings, reduced motivation, decreased thinking speed, and pessimism. Physical symptoms may include increased or reduced appetite and weight, decreased energy, fatigue, physical agitation or retardation, and reduced or increased sleep. Although they are not officially included in the DSM 5 core diagnostic criteria for a major depressive episode, other physical symptoms are frequently present in patients with MDD, including headaches, gastrointestinal problems (e.g. stomach problems, diarrhea), and pain. MDD is a medical illness. In some cases, physical symptoms, are not associated to another medical illness. In other cases, however, physical symptoms may be due to another illness (such as a rheumatic-musculoskeletal or other inflammatory disease, migraine, or a gastrointestinal illness) but highly amplified in frequency or intensity by MDD. Interestingly, there may be patients who experience physical symptoms without fulfilling the criteria for MDD or for a physical illness, in which cases a diagnosis of Somatic Symptoms Disorder (SSD) should be ruled out. This paper evaluates the constellation of symptoms with which MDD may present, with a special focus on physical symptoms and their relationship to MDD, SSD, and/or a comorbid physical illness. Diagnostic and treatment strategies are reviewed. An integrated and collaborative treatment between the general practitioner - primary care physician and the psychiatrists is recommended and advocated.

Disturbo depressivo maggiore e sintomi somatici

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) è caratterizzato da sintomi emotivi, fisici e cognitivi. Il paziente depresso esperisce profonda tristezza, perdita di interessi e apatia per tutto il giorno, insieme a una serie di sintomi fisici (come alterazione dell'appetito, ritardo o agitazione psicomotori, alterazioni del sonno, riduzione dell'energia) e cognitivi (come deficit di attenzione, concentrazione, memoria, progettualità e pensieri negativi). Nel DSM-5¹ i criteri per la diagnosi del DDM prevedono infatti la presenza di almeno cinque dei seguenti sintomi (almeno uno dei sintomi deve essere l'umore depresso o la perdita di interesse e capacità di provare piacere), per un periodo di almeno due settimane, accompagnati da una significativa alterazione del normale funzionamento:

- umore flembo, depresso (ad es. tristezza, senso di vuoto, perdita di speranza)

- per la maggior parte del giorno, per la maggior parte dei giorni;
- diminuzione dell'interesse o del piacere nel fare qualsiasi cosa, per la maggior parte della giornata, per la maggior parte dei giorni;
- perdita oppure aumento di peso o dell'appetito, nella quasi totalità dei giorni;
- agitazione o rallentamento psicomotori quasi ogni giorno;
- perdita delle energie, fatica, per la maggior parte dei giorni;
- sentimenti di colpa eccessivi o inappropriati per la maggior parte dei giorni;
- difficoltà a concentrarsi, a pensare, indecisione patologica, per la maggior parte dei giorni;
- ricorrente ideazione suicidaria, pensieri di morte oppure tentativi di suicidio o piano specifico per suicidarsi.

I sintomi "fisici" della depressione includono riduzione o aumento di peso, ritardo o agitazione psicomotori, ridotta energia, faticabilità, alterazioni nella funzione sessuale e alterazioni nel sonno. Molto spesso, inoltre, il DDM si associa a dolore fisico (ad es. dolori articolari, rachialgie o cefalea), spesso sottostante a una base organica ma comunque percepito in modo più intenso di come sarebbe percepito in assenza di depressione.

Un'alta percentuale dei pazienti con depressione in cerca di trattamento in un setting di cure primarie riporta solo (o prevalentemente) sintomi fisici, che possono rendere la depressione più difficile da diagnosticare nonostante la presenza dei sintomi fisici nella depressione rappresenti più la regola che l'eccezione.

Ad esempio, esiste una stretta relazione tra disturbo depressivo e dolore, specialmente dolore cronico. Non sorprendentemente, circa i due terzi di tutti i pazienti depressi trattati nel setting della Medicina Generale presentano sintomi fisici di dolore². Analogamente, almeno il 50% dei pazienti con varie sindromi dolorose sviluppa depressione, con rischio influenzato

da variabili come gravità, frequenza, persistenza e numero di sintomi del dolore^{3,4}. Tra l'altro, il dolore fisico e la depressione hanno una profonda connessione biologica. Ad esempio, i neurotrasmettitori serotoninici e norepinefrina influenzano sia il dolore che l'umore⁵.

In generale, peggiore è il decorso dei sintomi fisici dolorosi, più grave è la depressione. Inoltre, una delle principali malattie psichiatriche secondarie a una malattia fisica è la depressione. Per un medico di medicina generale, dunque, è importante sapere che almeno il 20-30% dei pazienti con malattia fisica cronica soffrono di una depressione coesistente⁶.

Disturbo da sintomi somatici

Il disturbo da sintomi somatici (DSS) (precedentemente chiamato "somatoforme") viene definito dal DSM-5 come la contemporanea presenza di uno o più sintomi fisici persistenti associati a pensieri e comportamenti eccessivi e sproporzionati, riguardo alla gravità dei sintomi stessi, che possono interferire negativamente e compromettere il normale svolgimento della vita quotidiana¹.

Attualmente la diagnosi di DDS si focalizza su sintomi fisici oggettivi, mentre in passato veniva posta l'attenzione esclusivamente sui MUS (*medically unexplained symptoms*), ovvero sulla mancanza di una spiegazione medico-internistica. Il primo aspetto evidente della nuova caratterizzazione nel DSM-5 è l'importante semplificazione rispetto al passato (ovvero quanto si trovava nel DSM-IV-TR) nel tentativo di offrire un minor numero di quadri clinici, definendoli più chiaramente e rendendoli fruibili anche per il medico di medicina generale che rappresenta spesso il primo step clinico di questa tipologia di pazienti.

La diagnosi include, quindi, sia condizioni senza spiegazione medica, sia condizioni in cui è presente una patologia di base, i cui sintomi tuttavia sono esageratamente amplificati e/o intensi. Il DSM-5 richiede infatti che siano presenti alcune condizioni principali:

- uno o più sintomi somatici angoscianti o che comportano un'interruzione significativa delle normali attività della vita quotidiana;
- pensieri, sentimenti o comportamenti

eccessivi rispetto alla situazione di salute ma a essa connessi; in particolare devono essere presenti almeno un pensiero sproporzionato e persistente circa la gravità dei propri sintomi, un livello costantemente elevato di preoccupazione ansiosa per la propria condizione di salute e/o malattia, eccessivi dispendio e impegno di tempo ed energie (anche in forma di semplice preoccupazione) in relazione ai sintomi e/o alla propria salute;

- una dimensione temporale che prevede persistenza tipicamente di almeno 6 mesi anche se eventualmente in assenza di uno dei sintomi somatici originari.

La categoria in sé, del resto, è del tutto nuova nella sua organizzazione, ed è stata oggetto di un prolungato dibattito anche all'interno del sottogruppo di psichiatri incaricati di redigerla. Il DSM-5 ha eliminato le diagnosi di disturbo di somatizzazione, disturbo somatoforme indifferenziato, ipocondria e disturbi del dolore.

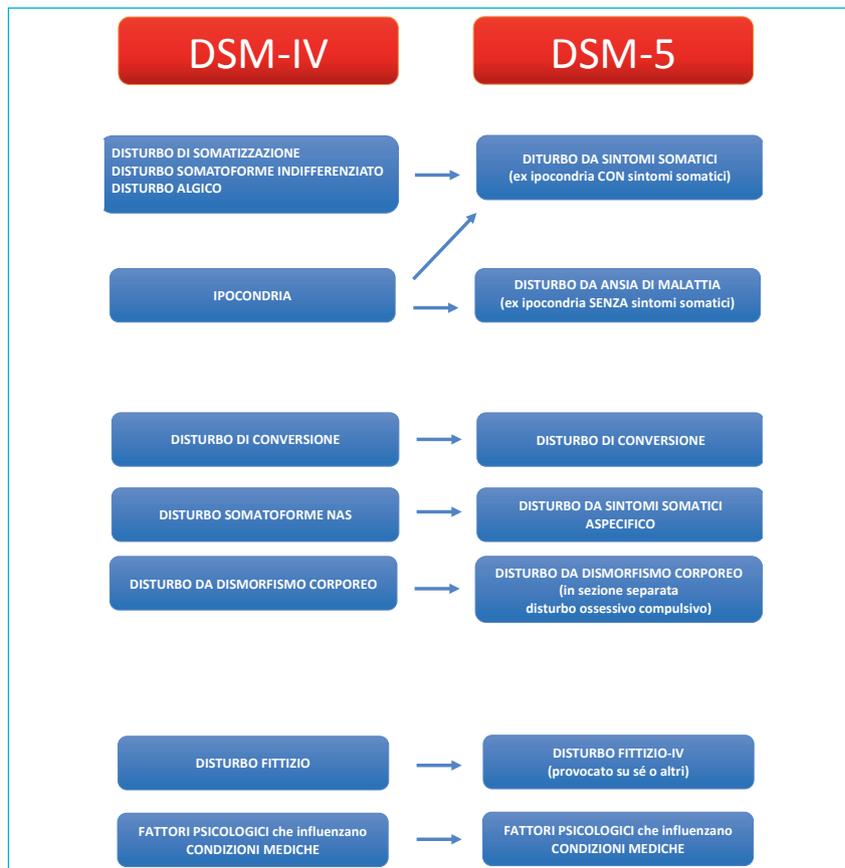
La maggior parte dei pazienti che hanno precedentemente ricevuto queste diagnosi sono ora diagnosticati nel DSM-5 con DSS (Fig. 1).

I disturbi da sintomi somatici, sono caratterizzati da una sintomatologia piuttosto ampia e variegata, e includono quadri precedentemente classificati come:

- disturbo di somatizzazione;
- disturbo algico;
- disturbo somatoforme indifferenziato;
- disturbo di conversione;
- disturbo da ansia da malattia (precedentemente classificato come ipocondria).

L'eziologia di questo disturbo è complessa e non ancora del tutto nota ma sono stati individuati alcuni fattori di rischio comuni come: patologie psichiatriche in comorbilità (con stime che vanno dal 55 all'85% soprattutto afferenti alla sfera depressiva), patologie fisiche concomitanti, elevate condizioni di stress, concomitanza temporale con eventi traumatici, età avanzata e sesso femminile (con rapporto donna-uomo di 10:1,9), continuativa richiesta di

FIGURA 1.



cure primarie e/o indagini diagnostico-strumentali ⁷.

Epidemiologia

La prevalenza del DSS nella popolazione generale è stimata tra il 5 e il 7% ⁶, il che rende questa una delle categorie più comuni per il paziente nell'assistenza primaria ⁸. Una percentuale stimata tra il 20 e il 25% dei pazienti che presentano i sintomi somatici acuti sviluppa una malattia somatica cronica ⁹. L'epidemiologia delle condizioni in cui siano associati sintomi fisici e mentali, inclusi i disturbi da sintomi somatici, è tutt'oggi oggetto di studio poiché l'inquadramento clinico di tali patologie è in evoluzione. Questi disturbi possono iniziare nell'infanzia, nell'adolescenza o nell'età adulta ¹⁰. L'esordio avviene solitamente prima dei 30 anni di età e la maggior parte dei pazienti manifesta una molteplicità di sintomi fisici, con intensità variabile, accumulati da un sintomo prevalente: il dolore. La malattia da sintomi somatici rappresenta un problema sia per il medico che per il paziente ed è spesso associata all'effettuazione di test e trattamenti non necessari ¹¹.

Diagnosi differenziale

Le seguenti diagnosi devono essere considerate nei pazienti con sospetta sintomatologia somatica perché i sintomi possono essere indicativi di altri disturbi mentali: depressione, disturbo di panico, disturbo d'ansia generalizzato, disturbo da uso di sostanze, sindromi di eziologia non chiara (ad es. sindrome da dolore non maligno, sindrome da stanchezza cronica) e condizioni mediche non psichiatriche ¹². Il paziente con disturbi somatici lamenta spesso dolore diffuso in una o più aree. Distinguere il dolore di origine psicologica da quello di origine organica può divenire un'impresa non facile per il medico di medicina generale che rappresenta spesso il primo contatto con un professionista sanitario ¹³. Talvolta la manifestazione del dolore come sintomo somatico inspiegabile viene strumentalizzata al fine di ottenere un'ingiustificata prescrizione di analgesici e può rappresentare un fattore eziologico di abuso di sostanze. Un approccio diagnostico differenziale è essenziale anche nel follow-

up poiché i soggetti con un quadro clinico somatoforme possono sviluppare nuove patologie organiche che rischiano di essere sottostimate a causa del background comportamentale del paziente ¹⁴.

La relazione terapeutica tra il medico di medicina generale e il paziente è fondamentale per la gestione clinica ottimale del disturbo. La comunicazione nel setting ambulatoriale, priva di un atteggiamento giudicante, ricopre un ruolo centrale nel trattamento poiché consente al paziente di convalidare le proprie potenzialità e affrontare realisticamente il disagio ¹⁵. Il medico di medicina generale può incoraggiare il paziente a raggiungere un miglioramento della propria quotidianità vivendo positivamente la cronicità della sintomatologia piuttosto che ricercare una terapia risolutiva con scarsi risultati. Stabilire con il paziente un follow-up costante, con graduale riduzione dei controlli, ha mostrato un decremento della presenza di nuovi sintomi e una riduzione dell'ospedalizzazione del 53% ¹⁶. Nei casi in cui sia presente una malattia organica e si ritenga che i sintomi siano amplificati o peggiorati dalla contestuale presenza di una depressione o di un'altra condizione psichiatrica, è opportuno discutere questa possibilità con il paziente, facendo presente che la malattia psichiatrica non è una scelta, né qualcosa di fittizio, "inventato", né l'indicatore di una debolezza o di qualcosa per cui doversi giustificare o, peggio, condannare. È opportuno, ad esempio, spiegare come il decorso di molte malattie (ad es. Chron, colite ulcerosa, malattie reumatiche ecc.) influenzi, e sia allo stesso tempo influenzato, da aspetti psichiatrici-psicologici e possa dunque essere migliorato attraverso un intervento appropriato su tali condizioni.

È dunque utile che i medici di medicina generale abbiano familiarità con il corollario sintomatologico notevolmente eterogeneo dei sintomi fisici che possono essere causati o amplificati da aspetti afferenti all'area delle malattie mentali-psicologiche (come dolore, disturbi gastrointestinali, sessuali, mestruali, neurologici o pseudo-neurologici). In questo modo, potrà essere data considerazione adeguata anche a questi sintomi, sia sul versante "somatico-organico" che su quello mentale-psicolo-

gico. Anche per quanto riguarda gli aspetti mentali è interessante notare che, nonostante in circa due terzi dei pazienti con depressione il quadro clinico sia dominato da sintomi somatici (anergia, insonnia, alterazioni di libido, riduzione dell'appetito, algie diffuse), viene spesso dedicata maggiore attenzione alla possibile problematica medico-internistica rispetto a quella psicologica-psichiatrica ¹⁷.

Comorbidità tra sintomi somatici del DDM, DSS e sintomi somatici di malattie fisiche: strategie di trattamento

I sintomi fisici di depressione, i sintomi del DSS e i sintomi somatici di molte malattie organiche sono simili e spesso sovrapposti. È dunque complesso, e talvolta impossibile, specificare in modo preciso quali sintomi (e quanta della loro intensità) siano attribuibili al quadro mentale e quali siano invece attribuibili al quadro organico-somatico. Nella maggior parte dei casi, il trattamento integrato garantisce comunque un migliore outcome. Concordare e stabilire un patto terapeutico permette di offrire un feedback favorevole, utile al paziente per la comprensione della propria malattia e dei necessari percorsi diagnostici e terapeutici, anche al fine di evitare esami diagnostici inutili, interventi chirurgici non necessari e continue richieste assistenziali ¹⁸.

La concomitanza tra depressione, dolore e altri sintomi fisici rappresenta la regola piuttosto che l'eccezione ed è quindi necessario riconoscere e inquadrare subito queste condizioni, per favorire un trattamento integrato e appropriato (sia per la depressione che per le malattie somatiche concomitanti), evitando un approccio unidimensionale (ad es., rivolto esclusivamente agli aspetti mentali-psicologici o esclusivamente agli aspetti di malattia somatica, se presente), che spesso è insufficiente e inefficace ¹⁹.

Il trattamento del DSS comprende nella maggior parte dei casi una terapia cognitivo-comportamentale, mirata alla gestione di pensieri e comportamenti che contribuiscono ad aumentare lo stress e l'eccessiva preoccupazione per la salute. La scelta di una psicoterapia di supporto scaturisce generalmente dall'approccio positivo nel contesto dell'assistenza primaria

che favorisce l'orientamento del paziente verso i servizi offerti dal sistema di salute mentale ²⁰.

Il trattamento farmacologico si concentra soprattutto sulla gestione dimensionale di dolore, depressione, ansia, tensione, attacchi di panico, accelerazione del pensiero, rimuginazioni, insonnia e problemi comportamentali. L'effetto degli antidepressivi è legato non solo all'efficacia sulla sfera affettivo-ansiosa ma anche all'attività analgesica di alcuni composti, che si pensa sia mediata principalmente dal blocco della ricaptazione di noradrenalina e serotonina, in grado di aumentare l'attivazione dei neuroni inibitori nelle vie discendenti del dolore ²¹. Gli antidepressivi (ad es. triciclici) possono produrre effetti anti-nocicettivi anche attraverso il blocco di un sottotipo di canale del sodio implicato nel dolore neuropatico ²².

I farmaci utilizzabili nel trattamento farmacologico della depressione con sintomi somatici, della depressione in comorbidità con DDS o della depressione in comorbidità con sintomi da malattie fisiche includono:

- *Antidepressivi triciclici* (TCA), in particolare quelli più serotoninergici (ad es. amitriptilina, imipramina, nortriptilina). Per decenni, i farmaci triciclici sono stati utilizzati per la loro efficacia nel DDM ma anche in sindromi dolorose, in quest'ultimo caso a dosi inferiori a quelle tradizionalmente prescritte per la depressione. I benefici degli antidepressivi triciclici sono stati confermati da metanalisi e studi clinici su sindromi funzionali ²³⁻²⁵. Questi farmaci devono comunque essere usati con molta cautela in pazienti con malattie fisiche che possano risentire negativamente dei loro effetti collaterali, soprattutto quelli anticolinergici e pro-aritmici.
- *Duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina e milnacipran*. Questi farmaci inibiscono la ricaptazione presinaptica di serotonina, norepinefrina e, in misura minore, di dopamina. Sono associati sia ad attività antidepressiva che a un'accettabile gestione del dolore (ad es. osteoartrite e fibromialgia) e un minor numero di effetti collaterali rispetto ai TCA ²⁶⁻³⁰.
- *Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI)*. Questi composti sono tra i farmaci più usati per il tratta-

mento del DDM ma complessivamente non sono raccomandati come terapia di prima linea nel dolore cronico. Sono piuttosto da considerare quando la sintomatologia relativa alle aree di umore e/o ansia si presenti in concomitanza con il dolore e sia predominante. Inoltre, nonostante una migliore efficacia sul dolore, i TCA, aumentando le catecolamine, diminuiscono la sensibilità all'insulina rischiando di esacerbare intolleranza al glucosio. Al contrario, un aumento della funzione serotoninergica migliora la sensibilità all'insulina, rendendo gli SSRI un'alternativa per alcuni pazienti, ad esempio quelli con il diabete. Le scelte SSRI più consigliate in termini di efficacia e tollerabilità risultano essere citalopram, paroxetina, fluoxetina (quest'ultima non nel dolore neuropatico ma nella fibromialgia) ³⁰⁻³⁴. Molti di questi farmaci hanno interazioni farmacocinetiche con i farmaci usati per il trattamento di altre malattie e devono quindi essere usati con cautela e con gli opportuni aggiustamenti di dose dei farmaci concomitanti in pazienti che ricevano altre terapie.

- *Mirtazapina*. Questo farmaco ha mostrato efficacia nel DDM e una riduzione di durata e intensità della cefalea cronica di tipo tensivo in uno studio controllato in pazienti resistenti al trattamento ³⁵.
- *Bupropione a rilascio prolungato*. Il farmaco è efficace nel trattamento del DDM. In uno studio controllato di pazienti con dolore neuropatico, ha dimostrato riduzione dell'intensità del dolore e dell'interferenza con la qualità della vita ³⁶.
- *Vortioxetina*. Si tratta dell'ultimo farmaco antidepressivo approvato in Italia per il trattamento della depressione, che presenta un profilo particolarmente interessante nel trattamento del DDM con sintomi somatici, anche in considerazione dei suoi aspetti farmacodinamici. Vortioxetina è infatti un antidepressivo multimodale che inibisce i recettori della serotonina 5-HT₇ e 5-HT₃, inibisce il trasportatore della serotonina ad alta affinità, attiva i recettori 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}. I recettori 5-HT₃ mediano in gran parte l'attività iperalgesica della

serotonina che si verifica in risposta a lesione neuronale. L'attivazione dei recettori 5-HT₃ contribuisce a spiegare perché gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (che aumentano le concentrazioni di serotonina e quindi stimolano anche il recettore serotonergico 5-HT₃) come la fluoxetina non sono indicati nel trattamento del dolore neuropatico, visto il rischio di amplificare, piuttosto che ridurre, il dolore. L'attività di antagonista al recettore 5-HT₃ potrebbe dunque limitare l'attività iperalgesica della serotonina che si verifica per stimolazione di questo recettore. L'azione analgesica di vortioxetina è stata studiata in un modello di lesione costrittiva cronica del dolore neuropatico nei topi ³⁷. L'azione di vortioxetina è stata confrontata con l'azione di dosi equivalenti di venlafaxina, un inibitore del reuptake della serotonina, della noradrenalina e della fluoxetina, un SSRI. Vortioxetina ha causato una robusta analgesia nei topi per lesioni da costrizione cronica e il suo effetto è risultato sovrapponibile a quello prodotto dalla venlafaxina. Al contrario, la fluoxetina è risultata inattiva nei topi con lesioni costrittive croniche. Vortioxetina ha aumentato la soglia del dolore meccanico nei topi senza modificare l'attività motoria. Questi risultati sollevano l'interessante possibilità che vortioxetina possa essere efficace nel trattamento del dolore neuropatico, nei pazienti con DDM in comorbidità. Ulteriori vantaggi nell'uso di vortioxetina in pazienti con DDM e sintomi fisici derivano dalla sua scarsa tendenza a interazioni farmacocinetiche con altri farmaci. Vortioxetina è metabolizzata a livello epatico, primariamente tramite ossidazione, catalizzata dal CYP2D6 e, in misura minore, dal CYP3A4/5 e dal CYP2C9, e successiva coniugazione con acido glucuronico. Contrariamente alla maggior parte degli SSRI, non sono stati osservati in studi di interazione farmaco-farmaco effetti, da parte di vortioxetina, di inibizione o induzione degli isoenzimi CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5 ³⁸. Il basso rischio di interazioni è particolarmente utile in

pazienti con concomitanti malattie fisiche, che spesso assumono altri farmaci per la cura delle stesse. La bassa attività anticolinergica, inoltre, riduce il rischio di effetti collaterali come stitichezza, ritenzione urinaria o xerostomia³⁹. La sicurezza e la tollerabilità di vortioxetina negli adulti con DDM è stata valutata analizzando la natura, l'incidenza e la gravità degli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) durante il trattamento acuto (6/8 settimane) in 11 studi randomizzati e controllati con placebo nel DDM, nonché durante gli studi di estensione a lungo termine, in open label. Vortioxetina non ha avuto alcun effetto diverso dal placebo su parametri di laboratorio clinici, peso corporeo, frequenza cardiaca o pressione arteriosa. Vortioxetina non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sui parametri ECG, compreso l'intervallo QTc. Nel trattamento a lungo termine, non sono stati osservati nuovi tipi di TEAE; l'aumento di peso medio è risultato di 0,7-0,8 kg. Pertanto, la vortioxetina (5-20 mg/die) appare sicura e generalmente ben tollerata nel trattamento del DDM⁴⁰. Uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e con controllo parallelo, ha valutato l'effetto della vortioxetina sull'intervallo QT su un totale di 340 uomini sani, randomizzati a ricevere 1 dei seguenti 4 trattamenti per 14 giorni: 1) vortioxetina 10 mg una volta al giorno (QD); 2) vortioxetina 40 mg QD; 3) placebo QD; o 4) placebo QD nei giorni da 1 a 13 seguiti da una singola dose di moxifloxacina 400 mg (controllo positivo). Complessivamente, i risultati dello studio indicano che nessun paziente ha avuto un aumento dell'intervallo di ripolarizzazione significativamente superiore a placebo e che quindi è improbabile che vortioxetina influenzi la ripolarizzazione cardiaca in soggetti sani⁴¹.

Conclusioni

Il DDM si presenta frequentemente associato a sintomi fisici, che possono essere sintomi fondanti della depressione o sintomi di altre malattie organiche, amplificati dal DDM. In alcuni pazienti con DDM, i sintomi fisici diventano il nucleo centrale

della malattia. La somatizzazione è spesso connessa temporaneamente a stress psico-sociale e può persistere anche dopo la risoluzione dello stressante acuto, con la convinzione che la corretta diagnosi medica non sia stata ancora trovata. Pertanto, i pazienti e le famiglie possono continuare a richiedere cure mediche ripetute dopo essere stati informati che non è stata trovata alcuna malattia fisica acuta oppure che i sintomi di una malattia fisica sono amplificati da aspetti psicologici o comunque inerenti una malattia mentale come la depressione e che i sintomi fisici, qualitativamente o quantitativamente (numero o intensità dei sintomi), non possono quindi essere completamente attribuiti alla condizione fisica. Il pronto rilevamento e la corretta diagnosi sono una strategia chiave nella gestione dei sintomi somatici della depressione o di altri disturbi, soprattutto nel setting della medicina generale che rappresenta il primo punto di accesso al sistema sanitario e, successivamente, ai servizi di salute mentale. Tuttavia, le malattie mentali con sintomi fisici dovuti alla malattia mentale stessa, o da questa amplificati, sono spesso un dilemma diagnostico-terapeutico per il medico di medicina generale. Mentre i disturbi più invalidanti, come la schizofrenia, l'anoressia nervosa o i disturbi bipolari, hanno maggiori probabilità di essere subito riconosciuti e, quando appropriato, indirizzati a un professionista della salute mentale, i pazienti che associano sintomi fisici e sintomi mentali di depressione presentano una difficoltà di gestione per i professionisti di entrambi i campi, soprattutto quando i medici lavorino in modo indipendente e isolato. La natura della condizione che associa sintomi depressivi e sintomi fisici (soprattutto quando alcuni di questi sono sottesi da una reale malattia fisica e amplificati dalla malattia mentale) richiede infatti un approccio integrato di trattamento, operato sinergicamente dal medico di medicina generale e dallo psichiatra, per l'attuazione di strategie volte a migliorare la diagnosi precoce, la valutazione delle comorbidità, la scelta e il monitoraggio del trattamento⁴².

Conflitto di Interessi

Per il presente lavoro: contributo incondizionato da Lundbeck. Altri contributi: Andrea Fagiolini ha ricevuto grants e/o onorari per relazioni, consulenze o advisory boards da: Allergan, Angelini,

Apsen, Boheringer Ingelheim, Doc Generici, FB-Health, Italfarmaco, Janssen, Lundbeck, Mylan, Otsuka, Pfizer, Recordati, Sonofi Aventis, Sunovion, Vifor. Alessandro Cuomo ha ricevuto onorari per relazioni, consulenze o advisory boards da: Angelini, Lundbeck, Otsuka.

Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press 2013.
- 2 Ladwig K, Marten-Mittag B, Erazo N, et al. *Identifying somatization disorder in a population-based health examination survey: psychosocial burden and gender differences*. *Psychosomatics* 2001;42:511-8.
- 3 Bair MJ, Robinson RL, Katon W, et al. *Depression and pain comorbidity: a literature review*. *Arch Intern Med* 2003;163:2433-45.
- 4 Magni G, Marchetti M, Moreschi C, et al. *Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination, I: epidemiologic follow-up study*. *Pain* 1993;53:163-8.
- 5 Ohayon MM, Schatzberg AF. *Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population*. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:39-47.
- 6 Trivedi MH. *The link between depression and physical symptoms*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(Suppl 1):12-6.
- 7 Nuyen J, Vokers AC, Verhaak PFM, et al. *Accuracy of diagnosing depression in primary care: the impact of chronic somatic and psychiatric co-morbidity*. *Psychol Med* 2005;35:1185-95.
- 8 Hatcher S, Arroll B. *Assessment and management of medically unexplained symptoms*. *BMJ* 2008;336:1124-8.
- 9 Croicu C, Chwastiak L, Katon W. *Approach to the patient with multiple somatic symptoms*. *Med Clin North Am* 2014;98:1079-95.
- 10 Yates WR, Dunayevich E. *Somatic symptom disorders somatization increases disability independent of comorbidity*. *J Gen Intern Med* 2009;24:155-61.
- 11 Steinbrecher N, Koerber S, Frieser D, Hiller W. *The prevalence of medically unexplained symptoms in primary care*. *Psychosomatics* 2011;52:263-71.
- 12 Levenson JL. *Somatic symptom disorder: Assessment and diagnosis*. In: Dimsdale J, Solomon D, Post T, eds. *Somatization: epidemiology, pathogenesis, clinical features, medical evaluation, and diagnosis*. Waltham, MA: Wolters Kluwer 2018. www.uptodate.com/contents/somatic-symptom-disorder-assessment-and-diagnosis.
- 13 Escobar JI, Cook B, Chen CN, et al. *Whether medically explained or not, three or more*

- concurrent somatic symptoms predict psychopathology and service use in community populations. *J Psychosom Res* 2010;69:1-8.
- 14 Caplan J, Binius T, Lennon V, et al. Pseudopseudoseizures: conditions that may mimic psychogenic non-epileptic seizures. *Psychosomatics* 2011;52:501-62.
 - 15 Kontos N, Freudenreich O, Querques J. Ownership, responsibility and hospital care: lessons for the consultation psychiatrist. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:257-262.
 - 16 Kashner TM, Rost K, Smith GR, et al. An analysis of panel data: the impact of a psychiatric consultation letter on the expenditures and outcomes of care for patients with somatization disorder. *Med Care* 1992;30:811-21.
 - 17 DeWaal MWM, Arnold IA, Eekhof JAH, et al. Somatoform disorders in general practice: prevalence, functional impairment and comorbidity with anxiety and depressive disorders. *Br J Psychiatry* 2004;184:470-4.
 - 18 Kaanaan RAAA, Lepine JP, Wessely SC. The association or otherwise of the functional somatic syndromes. *Psychosom Med* 2007;69:855-9.
 - 19 Kapfhammer HP. Somatic symptoms in depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8:227-39.
 - 20 Abbass AA, Kisely S, Kroenke K. Short-term psychodynamic psychotherapies for somatic symptom disorders. Systemic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2009;78:265-74.
 - 21 Micó JA, Ardid D, Berrocoso E, et al. Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:348-54.
 - 22 Dick IE, Brochu RM, Purohit Y, et al. Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J Pain* 2007;8:315-24.
 - 23 Kroenke K. Efficacy of treatment for somatoform disorders: a review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2007;69:881.
 - 24 Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, et al. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(1):CD011209. doi: 10.1002/14651858.CD011209.pub2 25569864.
 - 25 Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.
 - 26 Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD007115. doi: 10.1002/14651858.CD007115.pub3 24385423.
 - 27 Micca JL, Ruff D, Ahl J, Wohlreich MM. Safety and efficacy of duloxetine treatment in older and younger patients with osteoarthritis knee pain: a post hoc, subgroup analysis of two randomized, placebo-controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:137.
 - 28 Risser RC, Hochberg MC, Gaynor PJ, et al. Responsiveness of the Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) scale in a trial of duloxetine for treatment of osteoarthritis knee pain. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:691-4.
 - 29 VanderWeide LA, Smith SM, Trinkley KE. A systematic review of the efficacy of venlafaxine for the treatment of fibromyalgia. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:1-6.
 - 30 Mumoli N, Cocciolo M, Vitale J, et al. Diabetes mellitus associated with clomipramine treatment: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 2014;51:167-8.
 - 31 Banzi R, Cusi C, Randazzo C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(5):CD011681. doi: 10.1002/14651858.CD011681 25931277.
 - 32 Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002;112:191-7.
 - 33 Goodnick PJ. Use of antidepressants in treatment of comorbid diabetes mellitus and depression as well as in diabetic neuropathy. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13:31-41.
 - 34 Giannopoulos S, Kosmidou M, Sarmas I, et al. Patient compliance with SSRIs and gabapentin in painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2007;23:267-9.
 - 35 Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004;62:1706-11.
 - 36 Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001;57:1583-8.
 - 37 Zuena AR, Maffei D, Alemà GS, et al. Multimodal antidepressant vortioxetine causes analgesia in a mouse model of chronic neuropathic pain. *Mol Pain* 2018;14:1744806918808987. doi: 10.1177/1744806918808987. Epub 2018 Oct.
 - 38 Vortioxetina, scheda tecnica. www.torrino-medica.it/schede. Ultimo accesso aprile 2019.
 - 39 Spina E, Santoro V. Drug interactions with vortioxetine, a new multimodal antidepressant. *Riv Psichiatr* 2015;50:210-5. doi: 10.1708/2040.22160.
 - 40 Baldwin DS, Chrones L, Florea I, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol* 2016;30:242-52. doi: 10.1177/0269881116628440.
 - 41 Wang Y, Nomikos GG, Karim A, et al. Effect of vortioxetine on cardiac repolarization in healthy adult male subjects: results of a thorough QT/QTc study. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013;2:298-309. doi: 10.1002/cpdd.51.
 - 42 Piontek K, Shedden-Mora MC, Gladigau M, et al. Diagnosis of somatoform disorders in primary care: diagnostic agreement, predictors, and comparisons with depression and anxiety. *BMC Psychiatry* 2018;18:361. doi: 10.1186/s12888-018-1940-3.