

## **Focus sul profilo di tossicità del Litio attraverso una rassegna sistematica e uno studio di meta-analisi.**

### **Sintesi**

Il litio è un trattamento molto efficace, ampiamente usato nell'ambito dei disturbi dell'umore. Sebbene ci sia stata molta preoccupazione in merito al suo profilo di sicurezza non sono emersi elementi di prova sufficienti a comprovare la presenza di effetti avversi correlati. Questo studio pubblicato su *Lancet nel Febbraio 2012 da McKnight* e colleghi si è proposto di stabilire attraverso una revisione sistematica e la meta-analisi di studi randomizzati, di coorte, studi caso-controllo e casi clinici controllati, il reale profilo di sicurezza del litio nei pazienti affetti da disturbi dell'umore.

Le misure di outcomes prese in considerazione sono state quelle relative alla funzionalità renale, tiroidea e paratiroidea, alle variazioni di peso, ai disturbi dermatologici (pelle e capelli) e alla teratogenicità. In totale sono stati esaminati 5988 abstracts e inclusi nell'analisi 385 studi.

Dai risultati emerge come il litio in media riduca sia la velocità di filtrazione glomerulare di 6.22 mL/min (95% CI -14.65/-2.20,  $p = 0.148$ ) che la capacità di concentrazione urinaria del 15% del valore massimo normale (differenza media pesata-158.43 mOsm/kg; 95% CI- 29.78/87.07,  $p < 0.0001$ ); il litio pertanto potrebbe aumentare il rischio di insufficienza renale, anche se il rischio assoluto è risultato modesto (solo per lo 0,5% dei pazienti è risultato necessaria una terapia di sostituzione renale). Per quanto concerne la funzionalità tiroidea, la prevalenza di ipotiroidismo clinico è risultato aumentato nei pazienti trattati con litio rispetto con quelli trattati con placebo (odds ratio [OR] 5.78, 95% CI 2.0-16.67,  $p = 0,001$ ) inoltre risultava un aumento dei valori del TSH (in media del 4,00 UI/mL, 95% CI 3.90  $p < 0,0001$ ). La terapia con litio era associata a un rialzo della calcemia plasmatica (0.09 mmol/L, 95% CI 0.02-0.17  $p = 0,009$ ) e dell'ormone paratiroideo (7.32 pg/mL, 95% CI 3.42-23.11  $p < 0,0001$ ). Per quanto concerne il peso, i pazienti trattati con litio rispetto a quelli trattati con placebo presentavano un incremento ponderale ( $p = 0,002$ ), ciò non accadeva nei pazienti trattati con olanzapina ( $p < 0,0001$ ). Nessun rischio significativamente aumentato di malformazioni congenite, alopecia o di disturbi dermatologici veniva riscontrato nei pazienti trattati con litio.

***In conclusione il trattamento con litio è associato ad un aumentato rischio di ipotiroidismo, iperparatiroidismo, aumento di peso e di ridotta capacità di concentrare le urine.***

Tuttavia poche sono le prove di una riduzione clinicamente significativa della funzione renale pertanto nella maggior parte dei pazienti il ***rischio di sviluppare un' insufficienza renale è bassa.***

*Il rischio di malformazioni congenite è incerto, il bilancio dei rischi dovrebbe essere considerato prima della sospensione del litio durante la gravidanza.*

*Appare necessario il monitoraggio delle concentrazioni di calcio prima e durante il trattamento con litio a causa di una elevata prevalenza di iperparatiroidismo nei pazienti trattati con tale farmaco.*

## **Effetti collaterali litio-indotti**

### *NEFROLOGICI*

- ✓ *Riduzione capacità di concentrare le urine*
- ✓ *Insufficienza renale (raramente)*
- ✓ *Diabete insipido*

### *ENDOCRINOLOGICI*

- ✓ *Ipotiroidismo*
- ✓ *Iperparatiroidismo*
- ✓ *Aumento ponderale (effetto insulino-simile)*

### *ORGANI DI SENSO*

- ✓ *Alterazioni del gusto*
- ✓ *Alterazione della sete*

### *CUTE E ANNESSI*

- ✓ *Nessun rischio significativamente aumentato di alopecia e/o malattie dermatologiche*

### *TERATOGENI*

- ✓ *Incerto il rischio di un aumentato rischio di malformazioni congenite*
- ✓ *Possibile associazione con anomalia di Ebstein*
- ✓ *Si raccomanda di evitarne l'uso in gravidanza*

## Introduzione

Il litio è la più efficace terapia a lungo termine per la cura del disturbo bipolare, rappresentando una vera e propria protezione sia contro la depressione che la mania, riducendo il rischio di suicidio e di mortalità a breve termine. Sebbene efficace, il litio presenta alcuni svantaggi clinici:

- 1) *un indice terapeutico ristretto* che richiede monitoraggi di routine delle concentrazioni sieriche e della funzionalità endocrina e renale;
- 2) *una lenta insorgenza d'azione nella fase acuta* maniacale;
- 3) *sgradevoli effetti* come alterazioni del gusto, della sete e tremori.

Nonostante la comprovata efficacia, il *suo scarso utilizzo* dipende essenzialmente dal fatto che essendo privo di brevetto si tratta di un *farmaco estremamente economico, non commercialmente promosso* ed i suoi *potenziali eventi avversi costituiscono un ulteriore deterrente*. Per tale motivo vengono sempre proposti e concessi in licenza nuovi farmaci alternativi per il trattamento del disturbo bipolare che vengono adottati nella pratica clinica, anche quando la loro efficacia si dimostra modesta limitandosi spesso a una fase della malattia bipolare. Preoccupazioni particolari hanno destato gli effetti del litio sulla funzionalità renale e il rischio di teratogenicità. Infatti, il litio induce clinicamente e comunemente un diabete insipido nefrogeno che potrebbe spiegare l'azione sulla funzione tubulare renale anche se desta maggiore preoccupazione la descrizione speculativa di una specifica nefropatia litio indotta o malattia del glomerulo renale. Tuttavia, la misura della riduzione della funzione renale glomerulare e il vero aumento del rischio a lungo termine d'insufficienza renale in pazienti in trattamento con litio ben controllati, rimangono poco quantificati.

*Il rischio di malformazioni congenite è generalmente ritenuto elevato*. Uno studio ha riportato 400 volte il rischio di Anomalia di Ebstein e per la pratica clinica le raccomandazioni attuali sono di evitare quando possibile litio in gravidanza. Sebbene *una stima reale dei rischi connessi all'uso del litio attraverso una valutazione sistematica dei problemi renali associati non è ancora disponibile*; evidenze hanno confermato *gli importanti benefici terapeutici del litio rispetto ad alcuni farmaci alternativi che l'hanno sostituito, tali considerazioni potrebbero portare ad un più ampio suo utilizzo*. *E' pertanto di notevole importanza per i clinici e i pazienti possedere accurate prove sia dei danni sia dei benefici*.

Proprio in quest'ambito s'inserisce questo studio di McKnight et al. che attraverso una revisione sistematica ed una meta-analisi di studi si propone di indagare l'associazione tra litio e tutti i più

gravi effetti avversi riportati, per fornire uno studio informativo sistematico sul profilo clinico di tossicità del litio.

*I risultati di tale studio hanno dimostrato come il litio sia associato a un aumento del rischio di sviluppare ipotiroidismo, iperparatiroidismo, aumento di peso e a una riduzione della capacità di concentrazione urinaria. Inoltre nessun rischio significativamente aumentato di malformazioni congenite, alopecia, altre patologie dermatologiche o d'insufficienza renale è stato riscontrato nella maggior parte dei pazienti in trattamento con litio.*

## **Discussione**

I limiti principali di questo studio dipendono essenzialmente dal fatto che i dati degli studi di coorte controllati randomizzati o erano sparsi o la dimensione del campione della maggior parte degli studi osservazionali compresi era piuttosto piccola. Gli studi hanno riportato dosi e concentrazioni di litio coerenti con l'uso moderno e soprattutto i dati rappresentano gli effetti di litio all'interno del range terapeutico generalmente accettato, piuttosto che a concentrazioni di tossicità, informazioni riguardo alla dose riportata o qualsiasi potenziale effetto della dose non poteva essere specificamente affrontato nella meta-analisi.

*Questa recensione non può, di conseguenza, stabilire la relativa sicurezza di dosi a basso dosaggio a giorni alterni.*

Inoltre, la maggior parte degli studi, escludendo i pazienti con storia di tossicità da litio, non hanno fornito informazioni adeguate per individuare tali individui o poter correlare il quadro clinico con il numero di episodi di tossicità o con i regimi di dosaggio utilizzati. Gli studi sono stati pubblicati da oltre sessanta anni e risultano, pertanto, molto diversi tra loro sia in relazione al tipo di disegno che di esecuzione attuato. Infatti, nel corso del tempo sono cambiati sia i criteri diagnostici sia i trattamenti standard, i metodi e la precisione della misurazione dei parametri fisiologici. Inoltre, poiché la maggior parte degli studi di coorte non ha utilizzato un gruppo di pazienti in cui il litio era stato assunto per la prima volta le informazioni in merito alla durata del follow-up erano di solito poco definite. Un altro dato molto interessante riguarda il fatto che gli studi di coorte avevano un elevato tasso di abbandono ed una spiegazione poco nota in merito alla causa del ritiro. Esiste inoltre l'impossibilità di identificare o di ottenere qualunque dato non pubblicato pertanto, vi è un rischio di bias di pubblicazione. Tuttavia, lo studio è in grado di individuare una ragionevole quantità di prove che permettono di trarre prudenti conclusioni circa la sicurezza del litio. Anche se

la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è compromessa da un trattamento con litio, la perdita di valore non è clinicamente significativa nella maggior parte dei pazienti. Una riduzione massima GFR di 5 mL/min rappresenta solo il 5% della funzionalità GFR minima normale. Il meccanismo fisiopatologico che scatena gli effetti del litio sulla funzione glomerulare non è ancora del tutto compreso. Si pensa che il litio contribuisca alla genesi dell'insufficienza renale attraverso una progressiva riduzione della funzione glomerulare. Sebbene risalgano al 1970, la descrizione di casi di nefropatia cronica tubulo-interstiziale nei pazienti trattati con litio affetti da insufficienza renale allo stadio terminale, non è possibile tuttavia stabilire se tale patologia sia specifica dei pazienti trattati con litio. Infatti, se il rischio relativo d'insufficienza renale potrebbe essere aumentato rispetto ai controlli sani, il rischio assoluto sembra essere basso (0,5%). L'incidenza di malattie croniche renali è in aumento, soprattutto in relazione all'invecchiamento della popolazione, alla preponderanza del sesso femminile e alla presenza di comorbidità come l'ipertensione e il diabete. La malattia renale cronica può portare a un'insufficienza renale in fase terminale solo nel 2% dei casi. L'identificazione del potenziale effetto causale del litio è difficoltoso da stabilire in quanto nei pazienti affetti da disturbo bipolare rispetto alla popolazione generale vi è un aumento della prevalenza sia del diabete che delle malattie cardiovascolari, queste patologie potrebbero di per sé determinare l'insufficienza renale. Per tale motivo studi epidemiologici in larga scala sono necessari sia per il controllo dei fattori di confondimento (tra cui l'età e sesso) che per valutare gli effetti in relazione alla dose di litio praticata, i farmaci concomitanti (ad esempio, ace-inibitori, diuretici), la durata del trattamento e i ripetuti episodi di tossicità. Raccomandazioni cliniche comprendono il monitoraggio della funzione renale prima dell'inizio della terapia e durante il trattamento almeno ogni 6 settimane. Poiché il rischio assoluto d'insufficienza renale in fase terminale è molto basso, sarebbe sufficiente monitorare annualmente i pazienti in trattamento con litio clinicamente asintomatici. La funzione tubolare renale, espressa come concentrazione della capacità urinaria, risulta ridotta circa del 15%. Sebbene sia poco conosciuto l'effetto sulla funzione glomerulare, il probabile meccanismo di azione del litio si traduce in un'inibizione della proteina G che attiva l'ormone antidiuretico che regolando a sua volta l'espressione dei canali dell'acquaporina nei dotti collettori determina una riduzione del riassorbimento di liquidi dal tubulo distale del rene. Ciò si traduce clinicamente in una poliuria con polidipsia secondaria, anche se la capacità di concentrazione è completamente reversibile dopo la cessazione della terapia con litio.

Il tasso d'ipotiroidismo è aumentato di circa sei volte nei pazienti sottoposti a terapia con litio. Benché sia diffuso la pratica di trattare l'ipotiroidismo nei pazienti che assumono litio, rimane non chiaro se tale condotta debba essere obbligatoria. Infatti, la maggior parte di questi pazienti sono asintomatici e la diagnosi è puramente biochimica. Inoltre, non esistono prove sul fatto che la

sospensione del litio tenda a riportare a un recupero della funzione tiroidea quando la funzione è molto compromessa. In piccoli studi, la sospensione del litio ha comportato la normalizzazione attraverso un aumento del T4 e una diminuzione del TSH. Tuttavia, i sintomi dell'umore possono essere più difficili da trattare quando i pazienti hanno bassi valori nel range di normalità della funzione tiroidea, in tal modo il trattamento può essere giustificato per motivi psichiatrici. Il litio, infatti, si concentra nella ghiandola tiroidea e ha quattro effetti potenzialmente negativi sulla funzione tiroidea: 1) l'inibizione della captazione di iodio; 2) l'inibizione dell'accoppiamento della iodotirosina; 3) l'alterazione nella struttura della tireoglobulina e 4) l'inibizione della secrezione della tiroxina. Per tale motivo le concentrazioni del TSH tendono ad essere aumentate come effetto alla risposta inibitoria della disponibilità della tiroxina.

Un altro effetto abbastanza frequente in pazienti trattati con litio è l'iperparatiroidismo primario con un rischio assoluto del 10% (corrispondente allo 0.1% della popolazione generale) ed è probabilmente attribuibile a un'inattivazione ad opera del litio del recettore sensibile al calcio e ad una interferenza intracellulare con il secondo messaggero di segnalazione. Questo effetto porta ad un aumentata liberazione di ormone paratiroideo, che a sua volta determina un rialzo plasmatico delle concentrazioni di calcio. Alterazioni della tiroide e delle paratiroidi si verificano in circa il 25% dei pazienti in terapia con il litio e il monitoraggio clinico riflette tale risultato. Eppure le linee guida per il disturbo bipolare non fanno menzione del monitoraggio del calcio, ciò sembra essere un'omissione importante in relazione al rischio assoluto di iperparatiroidismo. Sulla scorta di tali dati, ***prima di iniziare la terapia con litio si dovrebbero dosare i livelli plasmatici di TSH e di calcio, monitorandoli annualmente o più frequentemente in relazione alla sintomatologia clinica riferita.*** Finora non è stato in letteratura registrata alcuna prova dell'effetto tossico dell'ipercalcemia sulla funzione renale nei pazienti trattati con litio, ma in realtà l'ipercalcemia potrebbe contribuire al rischio noto di una diminuzione della funzione renale a lungo termine. Tuttavia appaiono necessari ulteriori studi al fine di chiarire la relazione esistente tra il litio, il calcio e il rene.

Diversi fattori potrebbero spiegare l'associazione tra litio e aumento di peso: le sue proprietà insulino-simili determinano un aumento dell'assorbimento del glucosio cellulare, un aumento della sete, una diretta stimolazione del centro dell'appetito a livello dell'ipotalamo e l'induzione di un ipotiroidismo. Il litio potrebbe anche avere, come l'olanzapina, un effetto sui neurotrasmettitori inibendo i recettori istaminergici e serotoninergici anche se con un effetto minore.

Appaiono invece alquanto deboli le evidenze riguardo la teratogenicità litio-correlata e dai dati in possesso sembrerebbe sovrastimata, tuttavia la raccomandazione clinica rimane quella di evitare il

litio in gravidanza. Esiste una buona evidenza che la terapia con litio aumenti il rischio di malattie della pelle e dei capelli, sebbene siano stati descritti solo casi aneddotici di esacerbazioni della psoriasi, eruzioni cutanee maculo papulari, acne, alopecia.

Il litio è pericoloso in caso di sovradosaggio o in circostanze che predispongono alla deplezione del sodio o di volume. **Segni clinici di tossicità si appalesano a concentrazioni di litiemia pari o superiori a 1,5 mEq/L e la maggior parte dei pazienti raggiungono livelli di tossicità quando presentano patologie intercorrenti (diarrea, vomito, insufficienza cardiaca, renale fallimento, o della chirurgia) o per interazioni farmacologiche (farmaci non-steroidi, ace-inibitori).**

Sebbene si raccomandi il monitoraggio delle concentrazioni sieriche del litio ogni 3 mesi al fine di evitarne la tossicità, prove a sostegno di questo approccio sono scarse. Infatti, *pochi pazienti possono sviluppare spontaneamente effetti tossici senza che vi sia alla base una malattia precipitante, per tale motivo oltre un monitoraggio annuale sarebbe utile effettuare un ulteriore monitoraggio delle concentrazioni di litio in condizioni clinicamente rilevanti rispondendo in modo appropriato in termini di costo-efficacia.* In conclusione *le linee guida vigenti pur consigliando il litio come trattamento di prima scelta per il trattamento a lungo termine del disturbo bipolare, nella pratica clinica il suo utilizzo è ridotto in gran parte per motivi di sicurezza.* Tuttavia le evidenze scientifiche attestando la sua efficacia ne suggeriscono un uso più ampio.

### *Bibliografia*

**Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis** Rebecca F McKnight, Marc Adida, Katie Budge, Sarah Stockton, Guy M Goodwin, John R Geddes. *Lancet* 2012; 379: 721–28