

Un caso di encefalopatia da sali di litio: il ruolo diagnostico dell'EEG

A case of lithium salts encephalopathy: the diagnostic role of EEG

C. SARAPPA
R. DELLI VENERI*
G. MUSCETTOLA**

Assistente in formazione, Scuola di Specializzazione in Psichiatria, Università di Napoli "Federico II";
*Responsabile SPDC "San Giovanni Bosco", ASL Napoli I, Distretto 50;
**Area Funzionale di Psichiatria, Università di Napoli "Federico II"

Key words

Lithium • Neurotoxicity • Electroencephalogram

Correspondence: Dr. Chiara Sarappa, via A. Omodeo 124, 80128 Napoli, Italy
Tel. + 39 081 5793900
Cell. +39 320 6695602
chiarasarappa@hotmail.com

Summary

Lithium is the reference compound in drug therapy of bipolar disorders, even if recently several mood stabilizers, with a good tolerability profile, have become available. One problem with the use of lithium salts is its neurotoxicity (neurological, psychiatric and cognitive side-effects). The adverse reactions are not always correlated with serum levels of lithium and may appear within the plasmatic range. The neurotoxicity may be a reversible or irreversible condition depending upon timeliness of identification and treatment. In this report, a clinical case is described in a female patient affected by bipolar disorder, type 1. In the psychiatric history of the patient, one depressive episode and two manic episodes were recorded (Fig. 1); the patient was treated with lithium carbonate after the last manic episode. During the previous year, she gradually showed signs of encephalopathy: tremor, ataxia, drop attack, unsteady march, positive Romberg, adiadochokinesis, dysarthria, light muscular stiffness hyper-reflexia in legs and arms, light fasciculation of the tongue, hyper-salivation; mental confusion, numbness, disorientation, reduced attention and memory. The serum level of lithium carbonate was always found within the therapeutic range. An electroencephalogram (EEG) performed on the day of hospitalization showed transient diffuse abnormalities, suggesting dismetabolic encephalopathy (Fig. 2). An electrocardiogram (ECG) revealed repolarization abnormalities (Fig. 3). After gradual washout of lithium and titration of lamotrigine as a substitutive mood stabilizer, the EEG abnormalities disappeared with return to a normal pattern of cerebral electric activity (Fig. 4) and previous neurological and psychiatric signs disappeared within three weeks. At the end of follow-up, ECG was normal (Fig. 5).

The present report underlines the importance of EEG monitoring in patients on the lithium therapy as a possible early index of lithium neurotoxicity.

Il litio ha rappresentato il farmaco di svolta nel trattamento dei disturbi dell'umore di tipo ciclico da quando è entrato a far parte della farmacopea di interesse psichiatrico. Nonostante la scoperta e l'introduzione di nuovi farmaci con funzione di stabilizzanti dell'umore, il litio rimane il farmaco più indicato nella terapia dei disturbi dell'umore; in particolare negli episodi di mania acuta, nella profilassi del disturbo bipolare e nel trattamento della depressione resistente sia bipolare sia unipolare. Tuttavia precedentemente alcuni studi¹⁻³ hanno sottolineato una minore efficacia dei sali di litio. Attualmente vengono preferiti farmaci stabilizzatori più tollerabili, anche perché permettono, a lungo termine, una maggiore aderenza del paziente alla terapia.

Uno dei problemi principali della terapia con sali di litio è la tossicità sistemica e, in particolare, la neurotossicità parzialmente reversibile o irreversibile, dovuta alla terapia a lungo termine.

La neurotossicità, o encefalopatia da litio, si manifesta con segni neurologici quali: nistagmo, atassia, disartria, tremore, riduzione della coordinazione motoria, alterazione dell'articolazione del linguaggio, rigidità a troclea, extrapiramidalismi, astenia muscolare, fascicolazioni, convulsioni; cognitivi quali: disorientamento temporo-spaziale, riduzione della capacità di concentrazione, della memoria, della comprensione e delle capacità associative, lentezza nella velocità di elaborazione mentale, riduzione della

creatività e produttività; psichici quali: irrequietezza, irritabilità, confusione mentale, comportamento bizzarro, delirium^{4 6 8 10}.

Inoltre vari studi hanno sottolineato la ridotta predittività della litiemia per la valutazione della neurotossicità; infatti in letteratura sono riportati casi di tossicità con livelli plasmatici di litio nel *range* terapeutico (0,6-1,2), probabilmente perché i livelli plasmatici non sono sempre indicativi dei livelli di litio liquorali e neuronali³. Alcuni dati della letteratura mostrano l'utilità del dosaggio di litio intra-eritrocitario data la stretta correlazione tra i livelli di litio neuronale e quello eritrocitario⁵.

Di seguito riportiamo il caso di una paziente bipolare *responder* alla terapia cronica con carbonato di litio a livelli terapeutici che ha manifestato gravi effetti tossici neuropsichiatrici e sistemici, per i quali è stato necessario sospendere la terapia in corso e iniziare il trattamento con un nuovo stabilizzante dell'umore.

La paziente del caso in esame, di anni 60, viene seguita presso l'ambulatorio generale dell'Area Funzionale di Psichiatria dell'Università di Napoli "Federico II". La diagnosi è di disturbo bipolare di tipo I. Dall'anamnesi personale remota risulta un episodio depressivo all'età di 40 anni che fu all'epoca trattato con antidepressivi triciclici e benzodiazepine. Dopo un intervallo di 10 anni caratterizzato da una condizione di eutimia, la paziente riferisce due episodi maniacali, rispettivamente all'età di 50 e 53 anni di cui non sono specificate la durata e l'intensità. Dall'ultimo episodio maniacale la paziente si trova in eutimia (Fig. 1).

Nell'anamnesi farmacologica durante l'episodio depressivo risultano essere stati impiegati antidepressivi classici, ansiolitici della classe delle benzodiazepine; durante gli episodi maniacali sono stati utilizzati antipsicotici convenzionali (aloperidolo fino a 3 mg). Al momento della prima visita presso la nostra struttura nel mese di giugno del 2006, la paziente è in terapia con carbolitio alla dose di 900 mg in tre somministrazioni al giorno, terapia iniziata dopo l'ultimo episodio

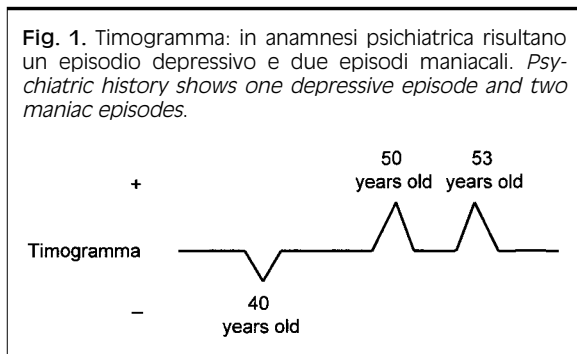
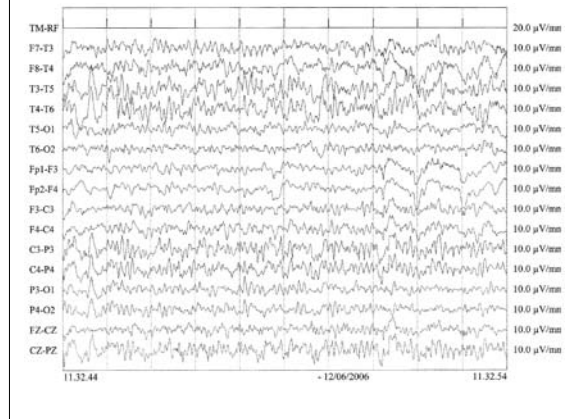


Fig. 2. EEG: anomalie transienti suggestive di encefalopatia dismetabolica. *Transient diffused abnormalities suggestive of dismetabolic encephalopathy.*



maniacale. La litiemia, ripetuta con una frequenza trimestrale, era risultata sempre nel *range* terapeutico. Alla prima visita – nel giugno 2006 – la paziente, accompagnata dal marito, si presenta alla nostra osservazione in uno stato di ottundimento e confusione, con alterazione dell'orientamento temporo-spaziale, ipossessia, facile distraibilità, ipomnesia, lieve rallentamento del linguaggio e del pensiero, senza alterazioni del contenuto del pensiero, preoccupazioni ipocondriache. Il marito riferisce, inoltre, due episodi di caduta improvvisa della paziente non preceduti da segni o sintomi verificatisi nei precedenti venti giorni, nei quali la paziente aveva riportato contusioni e ferite lacero-contuse da caduta. Per tale motivo viene ricoverata in regime di day-hospital per effettuare gli accertamenti necessari.

All'esame obiettivo neurologico si rileva: tremore intenzionale e d'azione, instabilità della marcia e atassia che richiedono un sostegno, segno di Romberg positivo, adiadococinesia, disartria, lieve rigidità e iperreflessia degli arti, lievi fascicolazioni della lingua. Inoltre è presente ipersalivazione.

Fig. 3. ECG: ritmo sinusale, atipie dell'atriogramma, turbe della fase T. *Repolarization abnormalities.*

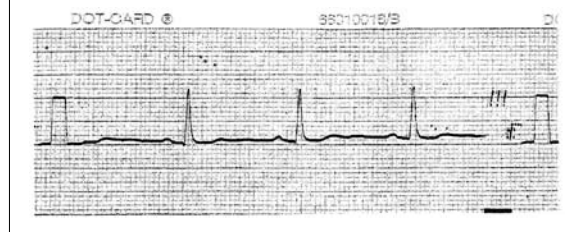
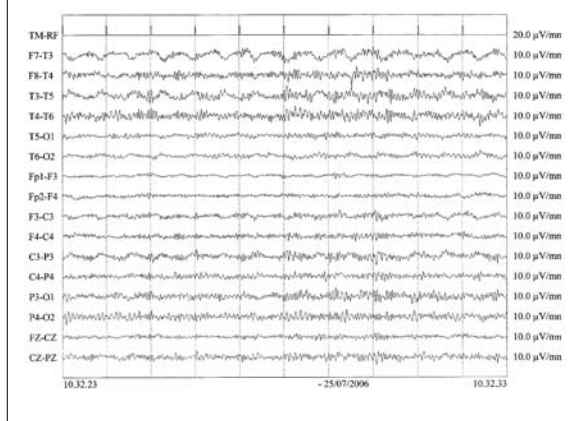


Fig. 4. EEG: attività elettrica cerebrale nella norma. *Normal cerebral electric activity.*



Si pratica un elettrocardiogramma (ECG) che mostra “ritmo sinusale, atipie dell’atriogramma, turbe della fase T”.

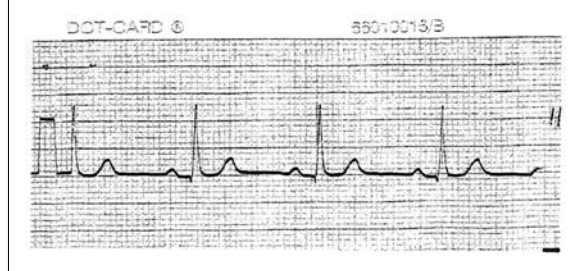
Si effettua una litiemia che risulta 0,9 mEq/L (v.n. 0,6-1,2 mEq/L), mentre l’emocromo, la routine ematochimica, il dosaggio degli ormoni tiroidei e l’esame delle urine non mostrano alterazioni significative.

All’ecografia (ECO) della tiroide si evidenzia “tiroide in asse, volume aumentato, margini irregolari, ecostruttura disomogenea per tendenza alla multinodularietà”.

L’elettroencefalogramma (EEG) rileva un “tracciato di fondo caratterizzato da dominante attività a 8-8,5 cicli/sec instabile frammisto a onde theta. A tratti il tracciato mostra sequenze con onde trifasiche irregolarmente ripetitive con massimo sulle derivazioni temporo-parietali bilaterali. Non si osservano asimmetria, né segni a focolaio. Commento: discreta alterazione diffusa. Anomalie transienti suggestive di encefalopatia dismetabolica”.

I test neuropsicologici effettuati prima dell’inizio della sintomatologia neurologica, con la seguente conclusione: “la paziente appare orientata nello spazio, nel tempo e nella persona; fluttuante la collaborazione nell’esecuzione delle prove. Ai limiti inferiori della norma appare la memoria a breve termine spaziale; nella norma la memoria a breve termine verbale. Deficitaria la memoria a lungo termine, sia spaziale sia verbale. Deficitarie le capacità logico-astrattive. Deficitarie le prove che indagano le funzioni esecutive. Ai limiti inferiori della norma la prova che indaga le capacità prassico-costruttive. Assente aprassia ideomotoria. Conclusioni: l’esame ha evidenziato un deterioramento cognitivo diffuso”. (MMSE: 26/30; prove di memoria immediata - *span* verbale Corsi: 4; *span* verbale di parole: 4; prove di memoria a lungo termine - test delle 15 parole di Rey: 23/75 immediata, 3/15 differita; apprendimento spaziale: criterio

Fig. 5. ECG: tracciato normale. *Normal ECG.*



non raggiunto; test di memoria logica: 3,3/16; matrici progressive colorate di Raven: 20/36; fluenza verbale fonologica: 3; matrici attenzionali: 17/60; test di Stroop: 49; *frontal assessment battery*: 6/18; aprassia costruttiva: 11/14; aprassia ideomotoria: 20/20).

La paziente, a seguito del primo episodio di caduta, aveva eseguito una scintigrafia cerebrale SPET con 400 MBq di Tc ECD, riportando il seguente referto: “L’esame scintigrafico mostra una disomogenea distribuzione del radiocomposto a livello delle strutture corticali sopra- e sotto-tentoriali e dei nuclei della base, in assenza tuttavia di segni da riferire a definiti deficit perfusivi (ai limiti della risoluzione scintigrafica)”.

Viene modificata la terapia farmacologica con l’inserimento della lamotrigina. Si riduce a 600 mg/die la dose di carbolitio da assumere in due somministrazioni per quindici giorni continuando poi con la dose di 300 mg/die in unica somministrazione per altri quindici giorni. Contemporaneamente alla riduzione del carbolitio, viene gradualmente titolata la lamotrigina fino al dosaggio massimo di 200 mg/die in due somministrazioni. Inoltre si prescrive lorazepam 1 mg in gocce in caso di agitazione e insonnia.

Nel mese di luglio, dopo un mese dalla modifica della terapia, viene effettuato un controllo in regime di day-hospital durante il quale vengono praticati esami ematochimici, ed esame delle urine che risultano nella norma.

All’ECG “migliora la fase di recupero ventricolare rispetto al precedente tracciato. Per il resto tracciato normale”.

L’EEG mostra “attività elettrica cerebrale simmetrica, normovoltata, ben modulata, caratterizzata da alfa posteriore a circa 15 cicli/sec organizzato in fusi. Risposta fisiologica alle prove di attivazione (apertura e chiusura degli occhi). Assenza di attività parossistica. Commento: EEG nella norma”.

All’esame di stato mentale la paziente appare disponibile al colloquio, illustrando autonomamente la sua condizione attuale. Normali appaiono l’attenzione, la concentrazione e l’orientamento nel tempo, nello

spazio e nella persona. Evidente risulta miglioramento della memoria sia a breve sia a lungo termine. Infine, a parte una riferita lieve sonnolenza, la paziente appare eutimica.

All'esame obiettivo è possibile valutare una riduzione significativa del tremore, la scomparsa dell'atassia, mentre la deambulazione è autonoma e stabile. Normale il livello dell'attività motoria generale.

È da segnalare che la paziente non ha mai avuto necessità di assumere altri psicofarmaci.

Commento

I sali di litio hanno rappresentato e rappresentano tuttora una terapia efficace nel disturbo dell'umore di tipo bipolare, ma presentano una limitata tollerabilità, soprattutto in confronto con i nuovi stabilizzanti dell'umore appartenenti alla famiglia degli antiepilettici.

In letteratura è descritta e documentata una correlazione tra la severità delle modificazioni elettroencefalografiche – mal modulazione del ritmo di fondo, aumento del voltaggio e aumento di onde lente delta e theta, riduzione del ritmo alfa, aumento dell'attività beta, parossismi bilaterali sincroni di tipo lento^{7,9} – e le evidenze cliniche di un deterioramento del sistema nervoso centrale, ma una minore correlazione con i livelli di litiemia. Tali alterazioni dell'attività cerebrale sono segni precoci di neurotossicità da litio che quindi possono essere utili per una diagnosi tempestiva di encefalopatia da impregnazione da litio.

Nella pratica clinica è indispensabile la diagnosi precoce delle manifestazioni sistemiche e soprattutto neurologiche della tossicità da litio anche quando la litiemia è nel *range* terapeutico. Per tale motivo, nel monitoraggio della terapia con sali di litio appare opportuno, oltre alla litiemia, eseguire un controllo neurologico e un esame elettroencefalografico almeno ogni sei mesi e quando emergono rapidamente sintomi neurologici motori o alterazioni dello stato di coscienza.

Bibliografia

- ¹ Moncrieff J. *Lithium: evidence reconsidered*. Br J Psychiatry 1997;171:113-9.
- ² Moncrieff J. *Forty years of lithium treatment*. Arch Gen Psych 1998;55:92-3.
- ³ Cookson J. *Lithium: balancing risks and benefits*. Br J Psychiatry 1997;171:120-4.
- ⁴ Muscettola G, Casiello M. *Agenti stabilizzatori multisistemici*. In: Pancheri P, editor. *TIP farmacoterapia psichiatrica*. Milano: Masson 2003, pp. 439-76.
- ⁵ Pierson E, Luterbach K, Rzepka E, Ramaprasad S. *7Li MR measures of blood lithium-correlation with chemical analysis data*. Magn Reson Imaging 2004;22:123-6.
- ⁶ Shopsin B, Gershon S. *Pharmacology-toxicology of the lithium ion*. In: Gershon S, Shopsin B, editors. *Lithium. Its role in psychiatric research and therapy*. New York - London: Plenum Press 1973, pp. 110-3.
- ⁷ Johnson FN. *Electroencephalographic effects of lithium*. In: *Lithium research and therapy*. London - New York - San Francisco: Academic Press 1975, pp. 507-21.
- ⁸ Small JG, Small IF. *Pharmacology-neurophysiology of lithium*. In: Gershon S, Shopsin B, editors. *Lithium. Its role in psychiatric research and therapy*. New York - London: Plenum Press 1973, pp. 92-102, 110-3.
- ⁹ de Feo MR, Mecarelli O. *Testo-atlante di elettroencefalografia clinica*. Roma: Marrapese 1995.
- ¹⁰ Lennox RH, Manji HK. *Litio*. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Psicofarmacologia*. Torino: Centro Scientifico Editore 2001, pp. 379-429.