

# Diagnosi precoce di nefropatia da litio

## Early diagnosis of lithium-induced nephropathy

R. Poli<sup>1</sup>, B. Copercini<sup>2</sup>, E. Agrimi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O. Psichiatria; <sup>2</sup> U.O. Nefrologia, Azienda Ospedaliera di Cremona

### Summary

#### Objectives

The aim of the study was to detect early markers of nephrotoxicity lithium-induced by blood test and ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI). The nephrotoxicity effects of lithium are characterized by reduced urinary concentrating capacity which can be detected as early as 8 weeks after lithium initiation. Nephrogenic diabetes insipidus is the most common adverse effect and occurs in up to 40% of patients.

#### Methods

To test the hypothesis, we enrolled twenty-six patients treated with lithium for more than one year and with one of the following symptoms or findings: polyuria-polydipsia, urine specific gravity < 1005, GFR < 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, proteinuria, hypertension. Patients underwent blood tests, urine NGAL, renal Doppler ultrasound and MRI in the presence of cysts.

#### Results

Of the twenty-six patients enrolled in the study ten had cysts and five had microcystic type cysts, pathognomonic of chronic tubulointerstitial nephritis. All patients with renal microcysts had

a renal resistance index (RI) > 0.65. There were no correlations with NGAL.

#### Conclusions

According to data of IR index it is advisable to perform a renal Doppler ultrasound screening for patients treated with lithium as monitoring of renal function using only blood tests and urinary NGAL is insufficient. The practice guidelines of the American Psychiatric Association recommend measurement of serum creatinine level every 2-3 months during the first six months of lithium therapy and every year thereafter.

The decision to substitute lithium with another mood stabilizer raises a dilemma and should be made jointly by the patient, the psychiatrist and the nephrologist.

The issue is debated because the beneficial renal effect of lithium discontinuation might be observed, and not always, only in patients with moderate nephropathy. Maybe a point of no return exist, after which renal fibrosis continues to progress despite removal of the triggering insult.

#### Key words

Lithium • Nephrotoxicity • Renal microcysts

### Introduzione

I sali di litio sono stati utilizzati come sostituti del sale fino a quando nel 1949 la *Food and Drug Administration* segnalò i rischi di intossicazione con effetti anche letali<sup>1</sup>. Successivamente si scoprì che il carbonato di litio possedeva effetti sedativi ed è stato utilizzato con successo nel trattamento della mania e nella profilassi dei disturbi bipolari. Tuttavia il litio rimane il trattamento *gold-standard*, indicato come farmaco di prima scelta in tutte le linee-guida internazionali, per il trattamento e la profilassi del disturbo bipolare<sup>2</sup>. Il litio trova inoltre indicazione nel trattamento di altri disturbi dello spettro bipolare e nella depressione farmaco-resistente e vi sono prove di efficacia contro il rischio suicidiario e nel controllo dell'aggressività. Più recentemente il litio è stato anche utilizzato con risultati interessanti in ambito di

ricerca nella malattia di Alzheimer<sup>3</sup> e nella sclerosi laterale amiotrofica<sup>4</sup>.

La terapia con litio nel disturbo bipolare è una terapia che si protrae per un tempo indefinito, trattandosi di una patologia di tipo cronico ed essendo la sospensione del litio correlata a un elevato rischio di recidive e di peggioramento del decorso della malattia.

Tra i possibili eventi avversi legati all'assunzione del farmaco compaiono abbastanza frequentemente effetti collaterali neurologici (tremori), metabolici (ipotiroidismo e iperparatiroidismo), cardiaci (appiattimento o inversione dell'onda T) e renali. Gli effetti collaterali a livello renale si possono dividere in due categorie, a seconda del tempo di esposizione al farmaco.

1. *Precoci*: possono insorgere nelle prime settimane o nei primi mesi di trattamento l'acidosi metabolica e il diabete insipido nefrogeno (NDI)<sup>5</sup>. Il NDI è dovuto a

#### Correspondence

Roberto Poli, Dipartimento Salute Mentale di Cremona, Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri, viale Concordia 1, 26100 Cremona, Italia • Tel. 0372/405660 • E-mail: r.poli2@ospedale.cremona.it

un difetto di concentrazione urinaria, per resistenza all'ormone antidiuretico (ADH)<sup>6</sup>, che determina sintomi di poliuria e polidipsia. Si tratta di una evenienza molto comune e potenzialmente reversibile, che interessa sino al 40% dei pazienti<sup>7</sup>.

2. *Tardivi*: sono correlati a una esposizione protratta del farmaco l'ipercalcemia e la nefrite tubulo-interstiziale cronica (CTIN) che rappresenta un evento meno comune, ma grave perché rappresenta una patologia progressiva e porta allo stadio terminale dell'insufficienza renale, *End-Stage Renal Disease* (ESRD). La latenza media che intercorre tra l'inizio della terapia con litio e ESRD è di circa 20 anni<sup>8</sup>.

L'effetto nefrotossico del litio è legato alla azione, dopo l'attraversamento della membrana citoplasmatica, di inibizione delle adenilcicliasi e riduzione della sintesi dell'adenosina monofosfato (AMP) ciclico<sup>9</sup>. In conseguenza del ridotto stimolo, da parte dell'AMP ciclico, si altera la regolazione dell'antidiuresi per ridotta inserzione di acquaporina 2 nei canali del tubulo renale per il riassorbimento dell'acqua<sup>10-12</sup>. La nefropatia da litio tubulo-interstiziale cronica può evolvere insidiosamente in insufficienza renale cronica (CKD) con lieve o assente proteinuria<sup>13</sup>.

I riscontri bioptici della nefrite tubulo interstiziale cronica (CTIN) includono atrofia tubulare e fibrosi interstiziale dove si trovano spesso delle cisti tubulari sia nella corticale sia nella midollare<sup>14</sup>. Le cisti tendono a essere sparse e sono microcisti, non eccedendo la dimensione di 1-2 mm di diametro<sup>15</sup>.

Talora è presente una fibrosi pericistica con associato ispessimento della membrana basale tubulare cistica. Le cisti interessano il tubulo renale distale e il dotto collettore, mentre l'atrofia tubulare colpisce tutti e tre i segmenti del nefrone.

Nei pazienti in trattamento con litio è consigliato il periodico monitoraggio della funzionalità renale (creatinemia e clearance della creatinina [GFR]) che consente di minimizzare i rischi, ma non di evidenziare precocemente un quadro nefropatico. Recenti studi hanno mostrato che è possibile individuare precocemente la presenza di danni renali, anche di fronte a quadri paucisintomatici e ancora con reperti di laboratorio ai limiti della normalità<sup>16 17</sup>. Tali lesioni sono evidenziabili con una ecografia renale e/o con una risonanza magnetica (RMN) che mostrano immagini microcistiche patognomoniche della CTIN<sup>18 19</sup>.

## Materiali e metodi

### Obiettivo dello studio

Lo studio si è posto l'obiettivo di valutare la funzionalità renale di pazienti in trattamento con litio attraverso

esami ematochimici e strumentali per individuare quali fattori possono essere predittivi di compromissione renale al fine di una diagnosi precoce a livello preclinico e di una eventuale sospensione del farmaco per evitare la progressione della patologia renale.

### Disegno dello studio

Si tratta di uno studio di tipo osservazionale di farmacovigilanza. I soggetti sono stati reclutati nell'arco di tempo di 12 mesi tra i pazienti venuti a contatto presso le strutture ambulatoriali, ospedaliere e residenziali dell'Unità Operativa di Psichiatria, secondo i seguenti criteri.

## Criteri di inclusione

### Trattamento con litio da almeno 12 mesi

Presenza di almeno uno dei seguenti sintomi o reperti di laboratorio:

- a. poliuria-polidipsia;
- b. peso specifico urine < 1005;
- c. GFR (velocità di filtrazione glomerulare) < 90 ml/min/1,73 mq;
- d. proteinuria;
- e. ipertensione arteriosa.

### Criteri di esclusione

Nefropatie non litio-indotte.  
Donne in gravidanza.

I pazienti che hanno accettato di aderire allo studio hanno dato il consenso informato in forma scritta.

## Strumenti

I pazienti reclutati hanno eseguito esami ematochimici (emocromo, elettroliti, funzionalità renale con grado CKD DOQI [*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*], litiemia) ed esami urine, compreso il biomarker neutrophil gelatinose-associated lipocalin (NGAL urinaria), indice di patologia tubulare<sup>20</sup>.

Sono poi stati sottoposti a una un esame di I livello con ecografia renale B-mode e color-doppler per resistenze arteriose intrarenali (IR) con ecografo Esaote Lab 25.

Nel caso di riscontro di cisti renali all'esame ecografico si è eseguito un approfondimento diagnostico con esecuzione di risonanza magnetica, se non presenti controindicazioni (es. pazienti portatori di pace-maker).

## Risultati

Sono stati arruolati nello studio 26 pazienti, di cui 17 femmine e 9 maschi, di età media pari a 52,7 anni. Nella

**TABELLA I.**  
Diagnosi. *Diagnosis.*

ICD 10	Diagnosi	Numero di pazienti
F30-31	Disturbo bipolare	18
F25	Disturbo schizoaffettivo	4
F32-33	Depressione ricorrente	3
F23	Psicosi cicloide	1

Tabella I sono indicate le diagnosi dei pazienti secondo il sistema di classificazione ICD-10. Nella Tabella II sono indicati i dati socio-demografici e clinici.

In relazione alla stadiazione della nefropatia secondo i criteri DOQI dei 26 pazienti arruolati 8 sono risultati in Stadio 1 CKD con GFR > 90 con presenza di polidipsia-poliuria, 13 pazienti in stadio 2 con GFR 60-90, 4 pazienti in stadio 3 con GFR < 60 e 1 paziente in stadio 4 con GFR < 30.

All'esame ecografico si sono rilevati positivi per cisti renali 10 pazienti, di cui 5 presentavano microcisti tipiche di CTIN. Per la valutazione delle cisti renali si è utilizzato lo score di Farres<sup>21</sup>.

Nelle Figure 1 e 2 sono visibili in sezioni sagittale e coronale le immagini cistiche caratteristiche della RMN renale di un paziente reclutato nel nostro studio.

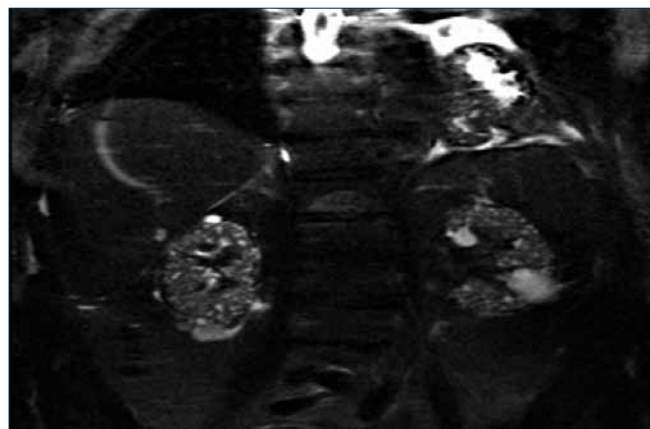
Tutti i pazienti con microcisti renali tipiche avevano un l'indice di resistenza renale (IR) ≥ 0,65.

Non sono invece risultati indicativi di patologia renale i valori di lipocalina NGAL urinaria.

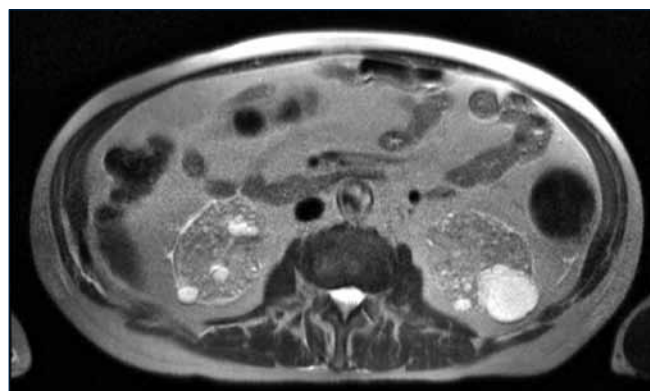
Nella Tabella III sono riportati i parametri di funzionalità renale, stadiazione DOQI e presenza di cisti per singolo paziente.

## Discussione

La nefropatia da litio è una patologia a evoluzione tipicamente lenta e subdola, in quanto i primi sintomi possono essere del tutto non rilevati o sottovalutati dal paziente. La pressione arteriosa è infatti normale, il sedimento urinario può essere normale o con anomalie aspecifiche e la proteinuria assente o minima. L'unico fattore di rischio sinora dimostrato in letteratura è l'esposizione a lungo termine del farmaco. Sono stati ipotizzati come possibi-



**FIGURA 1.**  
RMN paziente con tipiche microcisti (sezione sagittale). *MRI in a patient shows typical microcysts (sagittal section).*



**FIGURA 2.**  
RMN paziente con tipiche microcisti (sezione coronale). *MRI in a patient shows typical microcysts (coronal section).*

li fattori di rischio, ma con studi non sempre concordi, la plurisomministrazione giornaliera, l'utilizzo concomitante di altri farmaci nefrotossici, l'occorrenza di episodi di intossicazione acuta da litio, l'età avanzata e la comorbidità con ipertensione arteriosa, diabete mellito, iperuricemia e iperparatiroidismo<sup>22,23</sup>. Non sono state dimostrate correlazioni con il dosaggio giornaliero del litio né con la litiemia.

Non esistono evidenze sistematiche sulle quali basare la decisione di interrompere la terapia con litio, particolar-

**TABELLA II.**  
Dati demografici e clinici. *Demographic and clinical data.*

	Età (sd)	M/F (%)	Durata trattamento anni (sd)	Litiemia (sd)
Media	52,7 (13,52)	65/35	14,3 (8,63)	0,52 (0,18)
Range	32-76		2-35	0,3-1,0

**TABELLA III.**

Funzionalità renale e stadiazione per singolo paziente: vengono riportati di ogni paziente i valori di velocità di filtrazione glomerulare (GFR), la stadiazione del danno renale (CKD), l'indice di resistenza renale (IR) e la presenza di cisti da rilievo ecografico e di microcisti all'immagine RMN. *Renal function and staging for each patient: glomerular filtration rate (GFR), staging renal disease, renal resistance index (IR) and presence of cysts and microcysts.*

Paziente	GFR ml/min/1,73mq	Stadio CKD	IR renali	Cisti	RMN	Microcisti
1	16	4	0,78	Sì	Sì	Sì
2	32	3	0,80	Sì	No	Sì
3	52	3	0,71	Sì	Sì	Sì
4	56	3	0,65	Sì	Sì	Sì
5	58	3	0,625	No		
6	60	2	0,665	No		
7	64	2	0,685	No		
8	65	2	0,63	No		
9	66	2	0,665	Sì	Sì	No
10	68	2	0,565	No		
11	70	2	0,61	No		
12	74	2	0,67	No		
13	77	2	0,66	Sì	Sì	Sì
14	78	2	0,59	No		
15	80	2	0,64	No		
16	84	2	0,65	No		
17	86	2	0,59	No		
18	87	2	0,61	Sì	Sì	No
19	>90	1	0,67	No		
20	>90	1	0,645	No		
21	>90	1	0,645	No		
22	>90	1	0,64	Sì	No	No
23	>90	1	0,64	No		
24	>90	1	0,65	No		
25	>90	1	0,53	Sì	Sì	No
26	>90	1	0,66	Sì	Sì	No

mente per moderati gradi di insufficienza renale cronica. Le raccomandazioni dell'*American Psychiatric Association* prevedono un controllo della creatininemia 3 volte nel primo semestre di trattamento e successivamente ogni anno<sup>24</sup>.

Quando la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è < 60 ml/min/1,73 mq (CKD stadio 3) andrebbero effettuate indagini di approfondimento nefrologico. Tuttavia tale segno, pur importante da monitorare anche perché semplice e poco costoso è già indicatore di un danno renale avanzato e ha scarso rilievo in termini di intervento precoce<sup>25</sup>. Considerato che la presenza di microcisti renali nella nostra casistica è presente nel 7,7% di CKD in stadio 2 oltre

che nel 75% in stadio 3 e nel 100% in stadio 4 e che l'IR > 0,65 correla con la presenza di microcisti renali, lo studio ecocolordoppler renale e l'eventuale approfondimento RMN risultano strumenti utili nel monitoraggio di tali pazienti per l'individuazione precoce delle situazioni a rischio. Anche se nessuno degli strumenti utilizzati ha una capacità predittiva specifica.

Il nostro studio, anche se effettuato su una casistica limitata di pazienti, ha messo in evidenza come il rischio di sviluppare condizioni di nefrotossicità da litio sia tutt'altro che remoto. Un'accurata valutazione della bilancia rischi/benefici si impone in questi pazienti, e se la sospensione del litio è sicuramente rischiosa, altrettanto lo

è quella di indurre situazioni irreversibili di nefrotossicità. Purtroppo allo stato attuale mancano indicatori precisi a sostegno dell'indicazione a sospendere il trattamento con litio, e anche la decisione di sostituire il litio con un altro stabilizzatore dell'umore rimane una scelta difficile e problematica, che va definita in accordo con il paziente e in sinergia tra psichiatra e nefrologo. La sospensione del litio, che resta il farmaco di prima scelta nel trattamento del disturbo bipolare, può determinare infatti delle recidive del disturbo con connessi rischi anche di mortalità per suicidio. Dall'altro lato non sempre l'interruzione del litio determina una regressione o un arresto del danno renale. Esiste probabilmente un punto di non ritorno oltre il quale la fibrosi renale continua a progredire nonostante la rimozione dell'agente lesivo.

Riteniamo opportuni ulteriori studi di controllo nefrologico dei pazienti esposti ad anni di trattamento con litio a conferma delle nostre osservazioni.

## Bibliografia

- 1 Belmaker RH. *Bipolar disorder*. N Engl J Med 2004;351:476-86.
- 2 Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M. *Bipolar disorder*. Lancet 2002;359:241-7.
- 3 Martinez A, Perez DI. *GSK-3 inhibitors: a ray of hope for the treatment of Alzheimer's disease?* J Alzheimers Dis 2008;15:181-91.
- 4 Fornai F, Longone P, Cafaro L, et al. *Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis*. Proct Natl Acad Sci USA 2008;105:2052-7.
- 5 Battle D. *Distal nephron function in patients receiving chronic lithium therapy*. Kidney Int 1982;21:477-85.
- 6 Boton R. *Prevalence, pathogenesis and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy*. Am J Kidney Dis 1987;10:329.
- 7 Stone KA. *Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus*. J Am Board Fam Pract 1999;12:43-7.
- 8 Presne C, Fakhouri F, Noel LH, et al. *Lithium induced nephropathy: rate of progression and prognostic factors*. Kidney Int 2003;64:585-92.
- 9 Battle DC. *Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy*. N Engl J Med 1985;312:408.
- 10 Yamaki M. *Cellular mechanism of lithium-induced nephrogenic diabetes in rats*. Am J Physiol 1991;261:505.
- 11 Walzer RJ. *Lithium-induced reduction in urinary concentration ability and urinary aquaporin 2 (AQP2) excretion in healthy volunteers*. Kidney Int 2005;67:291-4.
- 12 Marples D. *Lithium-induced down regulation aquaporin 2 water channel expression in rat kidney medulla*. J Clin Inv 1995;95:1838.
- 13 Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, et al. *Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy*. J Am Soc Nephrol 2000;11:1439-48.
- 14 Hanse HE. *Chronic interstitial nephropathy in patients on long-term lithium treatment*. Q J Med 1979;48:577-91.
- 15 Tuazon J, Casalino D, Syed E, et al. *Lithium-associated kidney microcysts*. Scientific World J 2008;31:828-9.
- 16 Decina P, Pedicelli C, Diana G, et al. *Lithium-induced tardive nephropathy: MRI contribution to the detection of pre-symptomatic renal abnormalities*. Giorn Ital Psicopat 2010;16:321-5.
- 17 Grunfeld JP, Rossier BC. *Lithium nephrotoxicity revisited*. Nat Rev Nephrol 2009;5:270-6.
- 18 Meier M. *Magnetic resonance imaging in a patient with chronic lithium nephropathy*. Nephrol Dial Transplant 2007;22:278-9.
- 19 De Oliveira JL, Bezerra G, Soares de Abreu KL. *Lithium nephrotoxicity*. Rev Assoc Med Bras 2010;56:600-6.
- 20 Mori K. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of kidney damage*. Kidney Int 2007;71:967-70.
- 21 Farres MT. *Chronic lithium nephropathy: MR imaging for diagnosis*. Radiology 2003;229:570-4.
- 22 Johnson G. *Lithium: early development, toxicity and renal function*. Neuropsychopharmacology 1998;19:200-5.
- 23 Gitlin M. *Lithium and kidney*. Drug Saf 1999;20:231-43.
- 24 Alexander MP, Farag YM, Mittal BV, et al. *Lithium toxicity: a double-edged sword*. Kidney Int 2008;73:233-7.
- 25 Morris R, Benson B. *Lithium and e GFR: a new routinely available tool for the prevention of chronic kidney disease*. Br J Psych 2008;193:93-5.