

NEFROLOGO IN CORSIA

Tossicità renale e cerebrale acuta da litio: sindrome cerebro-renale? Descrizione di un caso clinico



M Prencipe¹, A Cicchella¹, A Del Giudice¹, A Di Giorgio², A Scarlatella¹, M Vergura¹, F Aucella¹

(1) *Unità operativa di Nefrologia e Dialisi Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza IRCCS, San Giovanni Rotondo*

(2) *Servizio di Psicologia clinica Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza IRCCS, San Giovanni Rotondo*

Abstract

This descriptive report describes the case of a 50 year-old woman with bipolar disorder, whose maintenance therapy comprised risperidone, sodium valproate and lithium carbonate without any past occurrence of toxicity. Her past medical history was significant for hypertension, cardiopathy and obesity. She presented with a 1-week history of fever, increasing confusion and slurred speech. At presentation, the patient was somnolent. Laboratory investigations revealed a serum creatinine of 3,6 mg/dl, BUN 45 mg/dl serum lithium 3,0 mEq/L with polyuria defined as more than 3 litres a day. EEG and ECG were abnormal. CT brain scanning and lumbar puncture were negative for brain haemorrhage or infection. Lithium toxicity causes impairment of renal concentration and encephalopathy due to lithium recirculation, a mechanism responsible for the so-called cerebro-renal syndrome, where dialysis plays an important role in treatment. The patient was treated with continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHDF) over 35 hours with gradual improvement of her general condition and efficacy of renal concentration. Our case highlights a few important points. Lithium nephrotoxicity and neurotoxicity can cause a cerebro-renal syndrome even when serum lithium levels are not particularly raised (2,5-3,5 mEq/L). Haemodialysis is the treatment of choice to reduce the molecular mechanisms of lithium-related changes in urinary concentration and reinstate dopaminergic activity in the brain.

Caso clinico

Donna di anni 50 con disturbo bipolare da 15 anni, assume valproato di sodio (Depakin) 500 mg 1 compressa due volte al giorno, carbolitium (Litio) 300 mg 2 compresse due volte al giorno, risperidone (Risperdal) 50 mg 1 fiala ogni 15 giorni; inoltre la paziente assume ramipril (Triatec) 2,5 mg 1 compressa al giorno e bisoprololo (Congescor) 5 mg 1 compressa al giorno. Da una settimana comparsa di iper-piressia (38,5 C°), diarrea e successiva alterazione del sensorio caratterizzato da disartria ed afasia. Per la suddetta sintomatologia giunge al pronto soccorso della città di appartenenza dove esami ematochimici evidenziano: creatinina 3,10 mg/dl, azotemia 98 mg/dl, uricemia 12,9 mg/dl, natremia 151 mmol/L, magnesemia 4,5 mg/dl (v.n. 1,5-2,5 mg/dl), sideremia 28 mcg/dl (v.n. 49-151 mcg/dl), LDH 675 IU/L (v.n. 150-500 IU/L), mioglobina 97,2 ng/ml (v.n. 14,3-65,8 ng/dl), assenza di metaboliti tossici nelle urine, acido valproico nel range terapeutico, globuli rossi 3.690.000, emoglobina 10,9 gr%, volume globulare 93,8, globuli bianchi 13.890, neutrofili 81,2, linfociti 8,7, monociti 9,9 e piastrine 176.000. Dal suddetto pronto soccorso la paziente viene trasferita presso la nostra unità operativa nefrologica del dipartimento di scienze mediche dove all'ingresso le

condizioni generali sono caratterizzate da sopore non risvegliabile, mancata esecuzione di ordini, non segni di sovraccarico idrico, diuresi presente, pressione arteriosa 120/70 mmHg, normo-frequente e temperatura corporea 38 C°.

Anamnesticamente, riferito ricovero nel mese precedente in ambito cardiologico, dove viene posta diagnosi di cardiopatia dilatativa in paziente con sovrappeso corporeo. Sottoposta a coronarografia, si evidenzia coronarie esenti da lesioni stenosanti; l'esame ecocardiografico mostra diametro del ventricolo sinistro tele diastolico pari a 60 mm con frazione d'eiezione pari al 48%, insufficienza mitralica severa ed insufficienza tricuspidalica moderata in sovrappeso corporeo. Controlli laboratoristici eseguiti due settimane antecedentemente al ricovero presso la nostra U.O., evidenziano normofunzione renale con valori di litemia pari a 0,8 mmol/L (v.n. 1,00-1,20 mmol/L). Presa visione degli esami di laboratorio eseguiti al pronto soccorso di provenienza, si effettuano in urgenza esami strumentali mostranti, all'elettrocardiogramma ritmo sinusale 65 battiti/minuto, turba focale destra, Q-T lungo, T negativa in antero-laterale, all'ecografia renale diametro longitudinale 11 cm, parenchima con piccole cisti senza litiasi e dilatazioni, all'elettroencefalogramma anomalie bioelettriche di tipo lento a morfologia aguzza di possibile significato irritativo ed alla tomografia computerizzata del cranio, assenza di focali alterazioni a carico del parenchima encefalico bi-emisferico ed ampliamento del complesso cisterno-ventricolare su base atrofica con strutture della linea mediana in asse. Si ripetono esami laboratoristici che confermano quadro di insufficienza renale: creatininemia 3,26 mg/dl, azotemia 89 mg/dl, uricemia 13,23 mg/dl, mioglobina 159,9 mcg/L (vn 10-46 mcg/L), CPK 283 U/L (vn fino a 145 U/L). Esame urine: colore normale, pH 7,0, PS 1010, proteine tracce, Hb++, al sedimento numerosi leucociti, urinocoltura negativa in diuresi conservata.

Il quadro clinico secondo il parere neurologico pone indicazione a rachicentesi urgente il cui esito mostra liquor limpido, privo di cellule all'esame microscopico con proteine di 40 mg% e glucosio 70 mg% all'esame chimico fisico e successivo esame colturale negativo.

Il giorno seguente, il monitoraggio della diuresi delle 24 ore evidenzia volume pari a 4,5 L con il seguente profilo metabolitico: creatininuria 0,72 gr/24 ore, azoturia 7,7 gr/24 ore, uricuria 80,57 mg/24ore, sodiuria 9,1 mmol/24 ore, potassiuria 27,2 mmol/24 ore, cloruria 4,2 mmol/24 ore, calciuria 5,25 mg/24 ore, fosfaturia 441 mg/24 ore e proteinuria 198 mg/24 ore.

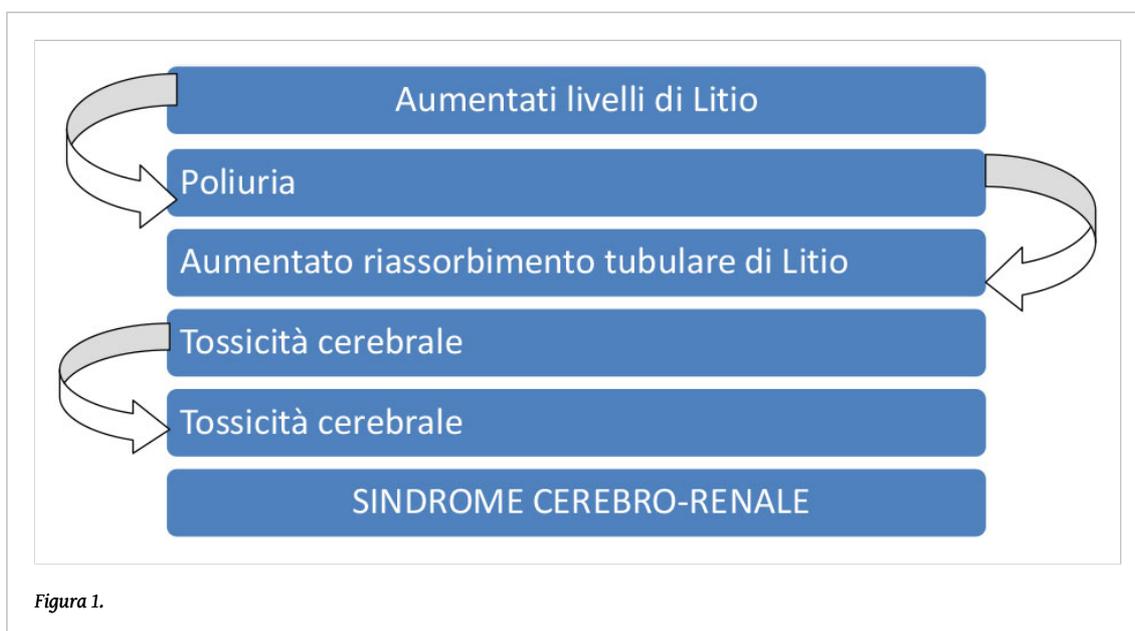


Figura 1.

La ricerca di infezioni risulta negativa per Toxoplasma, Rosolia, Citomegalovirus, Herpes di tipo 1 e 2, Epstein Barr, HbsAg, HCV, Tifo Ag H, paratifo B, Brucella Melitense e per la Legionella. Inoltre si effettuano emocolture in corso di iperpiressia risultate negative ed indici di flogosi mostranti VES 90 mm alla prima ora, procalcitonina 0,1 con normale quadro emocoagulativo: PT 70%, PTT 28,2 sec, Dimero-D 1063 ng/ml (0,00-250 ng/ml).

Sospesa la terapia con carbolitium, si effettua il dosaggio della litiemia i cui valori pari a 3,81 mmol/L (0,6-1,20 mmol/L) configurano una condizione di tossicità.

Il quadro clinico, caratterizzato da persistenza del sopore profondo, febbre, insufficienza renale con poliuria e ipersodiemia, ha suggerito trattamento emodialitico sostitutivo volto alla rimozione del litio elemento chiave delle alterazioni cerebro-renali.

Previo posizionamento ecoguidato di catetere con doppio lume 15 cm e 11 F in vena femorale destra si procede ad emodiafiltrazione continua a letto della paziente mediante apparecchiatura PRISMA con la seguente prescrizione e dose dialitica: reinfusione in post-diluizione, flusso ematico di 110 ml/minuto, reinfusione in completa post-diluizione con volume di 500 ml/ora, flusso dialisato 500 ml/ora ed eparinizzazione continua di 1000 UI/ora. La scelta dell'emodiafiltrazione in sola post-diluizione è legata a favorire il trattamento diffusivo del litio e nello stesso tempo ottenere mediante la note proprietà dell'emodiafiltrazione, stabile l'emodinamica per le condizioni critiche della nostra paziente. Nel corso del trattamento si assiste a buona stabilità emodinamica e delle condizioni cliniche generali con progressiva riduzione dei valori della litiemia: 3,81 mmol/L all'inizio del trattamento, 1,41 mmol/L dopo otto ore 1,04 mmol/L dopo 12 ore 1,03 mmol/L a distanza di 36 ore, tempo in cui il trattamento viene sospeso.

Dopo 15 ore dall'inizio dell'emodiafiltrazione la sintomatologia soporosa migliora con risveglio e riduzione dell'afasia che scompare completamente il giorno seguente. Visto il miglioramento del quadro clinico e laboratoristico dopo 36 ore si sospende il trattamento sostitutivo ma nonostante la completa restitutio ad integrum dell'alterato quadro neurologico persiste lo stato febbrile. L'esame radiografico del torace eseguito a letto evidenzia verosimile addensamento della regione retro cardiaca approfondito mediante esame scintigrafico con leucociti marcati che si caratterizza per iper-accumulo di radio leucociti al polmone destro e nella porzione mediale del polmone di sinistra.

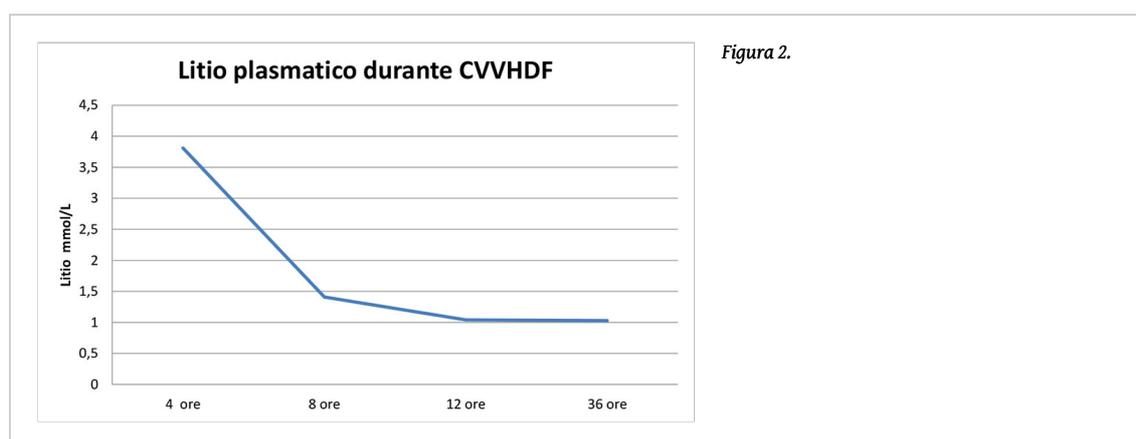
Persistendo il quadro febbrile alla luce del quadro scintigrafico ed emocoltura positiva per *stafilococcus coagulasi* negativo si istituisce terapia antibiotica con chinolonico e cefalosporina ad effetto benefico. Una progressiva anemizzazione rende necessaria emotrasfusione di emazie concentrate. La funzione renale, successivamente alla sospensione del trattamento sostitutivo risulta normalizzata con valori di creatinina stabili e pari a 0,88 mg/dl concomitantemente alla scomparsa dello stato febbrile e completa normalizzazione del quadro clinico e laboratoristico. Al fine di verificare eventuali danni cerebrali, la paziente viene sottoposta a risonanza magnetica cerebrale che esclude alterazioni di natura cerebrovascolare.

Discussione

Il rischio assoluto di insufficienza renale cronica terminale da litio dalla meta analisi di Rebecca McKnight et al viene stimata intorno allo 0,5% pari a 18 casi su 3369, pertanto è un evento raro [1]. D'altro canto il litio è frequentemente utilizzato nella terapia dei disturbi bipolari depressivi e ossessivi compulsivi riducendo il rischio di suicidio e quindi la mortalità [2]- [3] da una parte, e aumentando il rischio di insufficienza renale acuta con danno cerebrale dall'altra. Infatti l'efficacia terapeutica trova il limite nello stretto range della litiemia,

che necessita un attento monitoraggio, ove nonostante regolarmente osservato, spesso può esporre al rischio suddetto sia per incremento dei valori che per interazioni farmacologiche [4].

Gli effetti maggiori della tossicità del litio sono quelli esercitati a livello cerebrale, dei quali il più più complesso da un punto di vista clinico è la sindrome maligna da neurolettici caratterizzata da confusione, letargia, sopore e coma oppure da manifestazioni quale la *creutzfeldt-jakob-like syndrome* [5] (full text)- [6]. Nel caso presentato il quadro clinico è caratterizzato da profondo sopore con lieve ipertono muscolare senza alterazioni respiratorie e pressorie con valori di CPK pari a 283 U/L (v.n. fino a 145 U/L). Il meccanismo delle manifestazioni suddette non è noto, tuttavia i ridotti livelli di acido omovanilico fanno supporre che la sindrome da neurolettici sia dovuta alla ridotta attività dopaminergica con alterato equilibrio tra la funzione dopaminergica e colinergica a livello del putamen e del nucleo caudato [7]- [8]. La ridotta sintesi cellulare dei neuromediatori è da ricondurre alla deplezione di inositolo a causa dell'inibizione dell'inositol monofosfato fosfatasi enzima chiave dell'attività neuro-molecolare [9]. La nefro-tossicità del litio è rappresentata da insufficienza renale per alterazioni tubulari del riassorbimento di acqua e sodio con effetti di ridotta filtrazione glomerulare [10]. La mancata eliminazione del litio, anche per valori di insufficienza renale di grado lieve con diuresi conservata, può richiedere il trattamento dialitico sostitutivo. Infatti, in talune circostanze aumenti dei livelli della litiemia procurano una mancata risposta del tubulo all'ADH per la *down-regulation* delle acquaporine di tipo 2 dell'epitelio luminale e delle acquaporine di tipo 3 dell'epitelio basolaterale delle cellule principali, da ridotta trascrizione genica e pertanto responsabile del diabete insipido nefrogenico [11]. In condizioni normali il riassorbimento tubulare del litio avviene nel tubulo prossimale attraverso i canali epiteliali del sodio per il 65-75% e nel 20% a livello della zona spessa della branca ascendente dell'ansa di Henle, con valori ematici normali in soggetti sani di 0.2 micron-moli/L [12] (full text). L'effetto inibitorio dell'ADH esercitato dal Litio procura aumento della clearance dell'acqua libera favorendo la disidratazione tanto più marcata in condizioni di alterazioni neurosensoriali per mancata assunzione idrica. L'aumentato riassorbimento tubulare del sodio a cui si associa quello del litio non consente la naturale eliminazione renale del Litio in eccesso per il ricircolo plasmatico del suddetto elettrolita, che perpetua il danno renale e cerebrale anche dopo la sospensione del farmaco. Il meccanismo d'azione attraverso cui il litio determina la sotto-regolazione cellulare delle acquaporine, substrati necessari per la regolare attività di riassorbimento di acqua ADH mediato a livello tubulare, potrebbe consistere nella inibizione delle chinasi glicogeno sintetasi 3 (GSK 3B) per attivazione diretta della proteina serine-treonino-chinasi (AKT) causando accumulo cellulare della beta catenina nelle cellule principali tubulari con effetti sull'attività regolatoria della trascrizione genica e sull'attività proliferativa [13]. Quest'ultimo aspetto trova ragione nelle alterazioni tubulari non solo fun-



zionali ma anche strutturali con formazione di cisti come evidenziato mediante RMN ed ecografia [14] (full text).

Il caso clinico descritto rappresenta l'insolita condizione di insufficienza renale acuta in cui l'aumento dei valori ematici del litio ha prodotto alterazioni cerebrali quali profondo sopore, riduzione dell'assunzione di liquidi, e danno tubulare con incapacità a riassorbire acqua e rendendo nelle fasi conclamate inadeguata la sola somministrazione di liquidi a determinare la regressione dell'insufficienza renale. Le condizioni predisponenti all'aumento dei valori di litiemia sono molteplici e tra queste quelle principali sono tutte le cause di disidratazione come vomito, diarrea, sudorazione profusa, stati febbrili. L'espressione clinica del danno sia cerebrale che renale è sostenuto dal ricircolo cerebro-renale del litio per la disfunzione tubulare dovuta ad incapacità a risparmiare acqua ed eliminare l'eccesso ematico di litio per aumentato riassorbimento tubulare renale mediato dal sodio (figura 1). Nel caso presentato, la disidratazione causata dalla sintomatologia diarroica e febbrile può essere stata responsabile in parte dell'insufficienza renale determinata fundamentalmente dalla disfunzione tubulare caratterizzata da aumentato riassorbimento del sodio e mancato riassorbimento di acqua come evidenziato dalla bassa escrezione del sodio urinario e dalla poliuria.

La terapia finalizzata alla rimozione del litio si attua con idratazione, diuretici quale l'amiloride, somministrazione di dDAVP con o senza antiinfiammatori non steroidei [15] - [16] (full text) - [17]. Ognuno delle suddette strategie terapeutiche in casi complessi come quello descritto non trova un valido razionale. Infatti la mancata risposta del tubulo al dDAVP, l'effetto dell'amiloride che può ulteriormente ridurre lo stato di idratazione, l'effetto negativo dei FANS sul filtrato glomerulare, limitano l'impiego della terapia medica nei casi in cui si innesca il ricircolo del litio per effetto del litio stesso. Pertanto la terapia emodialitica rappresenta il trattamento d'elezione nell'intossicazione da litio [18] in quanto il carbonato di litio ha un peso molecolare pari a 74 Da, solubile in acqua e con volume di distribuzione di 0,7-0,9 L/Kg e quindi altamente dializzabile [19]. La terapia emodialitica può essere istituita nella modalità intermittente o continua e secondo la letteratura si preferisce il trattamento intermittente per la clearance superiore del litio (70-170 ml/minuto) rispetto alla terapia continua (10-40 ml/min) raccomandando sessioni della durata di 6-8 ore [19] in quanto a causa della distribuzione intracellulare dopo sessioni di trattamento breve si potrebbe assistere al rebound elettrolitico post-dialitico rendendosi necessario multiple sessioni di terapia emodialitica [20]. Nel nostro caso è stata scelta la modalità emodiafiltrativa continua nell'intento di ottenere una riduzione del litio senza esporre il paziente ad incrementi da rebound nell'intervallo dialitico che potesse compromettere l'obiettivo prefissato di eliminare gli effetti tossici cerebrali e renali. Infatti il dosaggio del litio inizialmente pari a 3,81 mmol/L, nel corso del trattamento è risultato dopo otto ore di terapia con valori uguali a 1,41 mmol/L, dopo 12 ore 1,04 mmol/L, dopo 36 ore 1,03 mmol/L e successivamente 0,8 mmol/L. La variazione del dosaggio plasmatico durante la terapia extracorporea evidenzia come la riduzione del litio segua due fasi: una prima fase in cui l'alto gradiente plasma bagno dialisi determina il passaggio dal plasma al bagno dialisi con effetti sulla quota extracellulare (rapida) ed una seconda lenta in cui il passaggio nel bagno dialisi appare pressoché stazionario in quanto la quota estratta dal plasma è quella che viene rifornita dalla quota intracellulare del litio (lenta) (figura 2).

Pertanto crediamo che la continuità emodialitica possa impedire incrementi da rebound del litio che si può avere nell'intervallo di dialisi per il passaggio elettrolitico dal distretto intracellulare in quello plasmatico favorendo la persistenza degli effetti tossici cerebro-renali.

L'aumento di malattie neuropsichiatriche e sindromi depressive resistenti ai comuni farmaci con indicazione alla terapia con litio, potrebbe essere motivo di tossicità cerebro-

renale acuta o di interazioni avverse con altri farmaci. Pertanto è necessario porre attenzione ai pazienti che più facilmente si disidratano come i neoplastici, i cardiopatici e quelli in trattamento con elevate dosi di diuretici. A tal proposito, la conferma diagnostica tempestiva è necessaria per istituire il trattamento adeguato quale la terapia emodialitica che consente la riduzione del litio e ristabilisce la regolare attività dell'ADH a livello tubulare, riducendo l'aumentato riassorbimento elettrolitico, causa della disfunzione reno-cerebrale il cui ritardo compromette la vita del paziente.

Bibliografia

- [1] McKnight RF, Adida M, Budge K et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012 Feb 25;379(9817):721-8
- [2] Goodwin FK, Fireman B, Simon GE et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003 Sep 17;290(11):1467-73
- [3] Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar disorders* 2006 Oct;8(5 Pt 2):625-39
- [4] Finley PR, Warner MD, Peabody CA et al. Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clinical pharmacokinetics* 1995 Sep;29(3):172-91
- [5] Smith SJ, Kocen RS A Creutzfeldt-Jakob like syndrome due to lithium toxicity. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1988 Jan;51(1):120-3 (full text)
- [6] Noveske FG, Hahn KR, Flynn RJ et al. Possible toxicity of combined fluoxetine and lithium. *The American journal of psychiatry* 1989 Nov;146(11):1515
- [7] S.C. Mann, S.N. Caroff, G. Fricchione, and E. C. Campbell. central dopamine hypoactivity and pathogenesis of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals* 2000; vol 30, pp363-374.
- [8] Nisijima K, Ishiguro T Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites and gamma-aminobutyric acid in neuroleptic malignant syndrome. *Journal of psychiatric research* 1995 May-Jun;29(3):233-44
- [9] Gould TD, Quiroz JA, Singh J et al. Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: insights from the molecular and cellular actions of current mood stabilizers. *Molecular psychiatry* 2004 Aug;9(8):734-55
- [10] Wallin L, Alling C, Aurell M et al. Impairment of renal function in patients on long-term lithium treatment. *Clinical nephrology* 1982 Jul;18(1):23-8
- [11] Marples D, Christensen S, Christensen EI et al. Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. *The Journal of clinical investigation* 1995 Apr;95(4):1838-45
- [12] Christensen BM, Kim YH, Kwon TH et al. Lithium treatment induces a marked proliferation of primarily principal cells in rat kidney inner medullary collecting duct. *American journal of physiology. Renal physiology* 2006 Jul;291(1):F39-48 (full text)
- [13] Corman B, Roinel N, de Rouffignac C et al. Dependence of water movement on sodium transport in kidney proximal tubule: a microperfusion study substituting lithium for sodium. *The Journal of membrane biology* 1981;62(1-2):105-11
- [14] Farres MT, Ronco P, Saadoun D et al. Chronic lithium nephropathy: MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2003 Nov;229(2):570-4 (full text)
- [15] Batlle DC, von Rott AB, Gaviria M et al. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *The New England journal of medicine* 1985 Feb 14;312(7):408-14
- [16] Bedford JJ, Weggery S, Ellis G et al. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008 Sep;3(5):1324-31 (full text)
- [17] Allen HM, Jackson RL, Winchester MD et al. Indomethacin in the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Archives of internal medicine* 1989 May;149(5):1123-6
- [18] Lithium. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J editors. *Medical toxicology: diagnosis and treatment of Human poisoning*. Baltimore: Williams and Wilkins 1997; 1579.
- [19] Winchester JF, Boldur A, Oleu C, Kitiyakara C. Use of dialysis and hemoperfusion in treatment of poisoning. In Daugirdas JT. Ed *Handbook of Dialysis* 4 th ed. 2007; Philadelphia: Walters Kluwer 300-319
- [20] Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS et al. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney international* 2008 Nov;74(10):1327-34

Parole chiave: litio