

## Tossicità da sali di litio in pazienti in terapia cronica: studio retrospettivo

L. Bertieri<sup>1,2</sup>, V. Mazzucco<sup>1,2</sup>, C. Smorlesi<sup>2</sup>, A. Ieri<sup>3</sup>, G. Mannaioni<sup>1,2</sup>, P. Botti<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dip. di NEUROFARBA, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi di Firenze, Firenze

<sup>2</sup>SOD Tossicologia Medica e <sup>3</sup>SOD Centro Antiveleni, AOU Careggi, Firenze

I sali di Litio sono farmaci di prima scelta per il trattamento del disturbo bipolare, efficaci nel ridurre gli episodi di recidiva e il rischio di suicidio. Durante il trattamento cronico si possono verificare effetti tossici per accumulo del farmaco all'interno delle cellule, dovuto principalmente all'azione del Litio (Li) sulla funzione tubulare renale (1). Scopo del nostro studio è stato valutare retrospettivamente pazienti con intossicazione da Li ammessi presso la SOD di Tossicologia Medica di Firenze tra il 1994 e il 2014. Sono stati inclusi nello studio 71 pazienti e sono stati valutati parametri quali età, dose ingerita e litiemia al momento dell'ingresso. Sono stati presi in considerazione i sintomi neurologici (agitazione psicomotoria, confusione mentale, tremori, iperreflessia), la compromissione renale (valutata in base ai livelli ematici di creatinina e al bilancio idro-elettrolitico) e la durata del ricovero in ospedale (valutata come degenza media). Sono stati identificati due gruppi di pazienti. Nel primo gruppo (29 pazienti su 71, 41%) si è verificato un accumulo progressivo di Litio durante la terapia cronica per riduzione del volume circolante secondaria a disfunzione renale, disidratazione o patologie gastrointestinali. Sono stati osservati sintomi neurologici nel 100% dei casi e compromissione renale in 19 su 29 pazienti (65%). Inoltre, in 7 casi su 29 (24%) è stata documentata con RMN o PET una neurodegenerazione del Sistema Nervoso Centrale (SNC) con danno cerebrale permanente, rara condizione clinica descritta in letteratura come Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity, SILENT (2). In questo gruppo la degenza media è stata di 8,5 giorni (2-22). Nel secondo gruppo i pazienti (42 su 71, 59%) sono giunti all'osservazione per ingestione volontaria di quantità sovrat terapeutiche di Litio a scopo autolesivo, associata in 11 casi ad altri psicofarmaci (Benzodiazepine, Antidepressivi Triciclici, SSRI, Acido Valproico, Antipsicotici). Questi pazienti erano tutti in terapia cronica con sali di Litio. Abbiamo osservato in questo secondo gruppo sintomi neurologici in 2 pazienti (4%) e coinvolgimento renale in altri 2 pazienti (4%). In questo gruppo la degenza media è stata di 3,5 giorni (1-10). **Conclusioni:** La neurotossicità da Litio è più severa in pazienti con progressivo accumulo del farmaco rispetto ai pazienti che vanno incontro ad intossicazione acuta in corso di terapia cronica e causa un quadro clinico più grave, come documentato dalla maggior durata della degenza ospedaliera. L'accumulo di Li a livello intracellulare è dunque responsabile della comparsa di sintomi neurologici, impegno renale e neurodegenerazione del SNC (3). In conclusione, i livelli plasmatici di Li e la funzione renale dovrebbero essere attentamente monitorati per permettere una diagnosi precoce e per limitare il danno cerebrale.

1. McKnight RF, Adida M, Budge K *et al.*, Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; **379**:721-8.

2. Adityanjee, Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin.Neuropharmacol.*2005; **28**:38-49.

3. Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N *et al.*, Lithium poisoning: pharmacokinetics and clearance during different therapeutic measures. *J Clin Psychopharmacol* 2006; **26**:325-330.