

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Trattamento con litio e potenziali effetti collaterali a lungo termine: una revisione sistematica della letteratura

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/135504> since

Published version:

DOI:10.1708/1407.15620

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

This is an author version of the contribution published on:

Questa è la versione dell'autore dell'opera:

[Rivista di Psichiatria, 49(1), 2014, DOI: 10.1708/1407.15620]

*ovvero [Albert U, De Cori D, Blengino G, Bogetto F, Maina G, 41, Pensiero
Scientifico Editore, 2014, pagg. 12-21]*

The definitive version is available at:

La versione definitiva è disponibile alla URL:

[<http://www.rivistadipsichiatria.it/>]

Titolo: Trattamento con litio e potenziali effetti collaterali a lungo termine: una revisione sistematica della letteratura

Title: Lithium treatment and potential long-term side effects: a systematic review of the literature

Autori: Umberto Albert, David De Cori, Giovanni Blengino, Filippo Bogetto, Giuseppe Maina

Parole chiave: litio – disturbo bipolare – lungo termine – effetti collaterali

Key words: lithium – bipolar disorder – long term – side effects

Affiliazione:

Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino

Autore per la corrispondenza

Umberto Albert

Via Cherasco, 11 - 10126 - Torino

Email: umberto.albert@unito.it

Tel. 011/6335425; Fax: 011/6334341

Riassunto

Introduzione e Scopo: Il trattamento con litio è di prima scelta nel trattamento del DB. Esistono però problematiche di gestione e collateralità che ne limitano l'impiego. Scopo del presente lavoro è revisionare la Letteratura circa potenziali collateralità associate al trattamento a lungo termine con litio.

Materiali e metodi: Abbiamo effettuato una ricerca computerizzata attraverso Pubmed/Medline dal 1980 a febbraio 2013 per identificare tutti gli studi che avessero analizzato la relazione tra trattamento a lungo termine con litio e potenziali collateralità.

Risultati: Il trattamento a lungo termine con litio è associato ad una riduzione della capacità di concentrazione urinaria, con poliuria, polidipsia, e diabete insipido nefrogenico (che si sviluppa precocemente nel 10-40% dei pazienti); comporta inoltre una riduzione della capacità di filtrazione renale, che può esitare in insufficienza renale nello 0.5% dei pazienti. A livello tiroideo determina un aumento del TSH, con rischio di ipotiroidismo che appare incrementato di circa sei volte rispetto ai controlli. Meno noto è l'aumento di PTH e calcio, che si verifica in una proporzione significativa di pazienti. Infine può determinare una riacutizzazione di psoriasi, verosimilmente in soggetti geneticamente predisposti.

Conclusioni: Il litio è un presidio fondamentale per il trattamento del DB. Per la corretta gestione del paziente bipolare bisogna conoscerne i potenziali effetti a lungo termine per poterli gestire al meglio, spesso in collaborazione con altri specialisti. Il consulto di uno specialista deve, nella maggior parte dei casi, avere l'obiettivo di gestire gli effetti a lungo termine, mentre la decisione se continuare o sospendere il trattamento deve rimanere di competenza dello psichiatra.

Abstract

Introduction and Aim: Lithium is recommended by all treatment guidelines for Bipolar Disorder (BD) as a first-line maintenance treatment. However, the potential side-effects and risks associated with long-term lithium use may at times make the implementation of these recommendations in daily practice challenging. The aim of the study is to review available literature on potential long-term side effects of lithium.

Materials and Methods: A PubMed/Medline search was performed on papers dealing with long-term treatment with lithium and side effects. Articles published from 1980 to February 2013 were selected.

Results: Long-term lithium treatment is associated with a reduced urinary concentrating ability, with subsequent polyuria and polydipsia and nephrogenic diabetes insipidus (in 10-40% of patients). Lithium also reduces glomerular filtration rate, and increases risk of renal failure, although the absolute risk is small (0.5% of patients). Lithium treatment is associated with significant higher TSH levels, with a 6-fold greater risk of hypothyroidism in lithium-treated than in control subjects. Less known is the increase of PTH and calcium levels induced by lithium. An exacerbation of psoriasis is also frequently associated with lithium treatment.

Conclusions: Lithium remains a fundamental tool for the treatment of BD. Clinicians should know potential side effects (renal, endocrine and dermatological) associated with long-term treatment with lithium, for a correct management of the patient. A specialist referral is often necessary; the question is how to deal with long-term side effects more than whether or not withdrawing lithium. This decision should remain a psychiatrist's competence.

Introduzione

Da quando, nel 1949, i sali di litio sono stati casualmente scoperti da Cade per il trattamento della mania, essi sono diventati una pietra miliare nel trattamento del Disturbo Bipolare (BD) (1). Attualmente il litio è considerato di prima scelta nel trattamento di tutte le fasi del DB da varie Linee Guida internazionali (2-7) ed è sicuramente uno dei farmaci di impiego nel DB che maggiormente risponde ai criteri per la definizione più stretta di “stabilizzatore dell’umore”, avendo dimostrata efficacia nel trattamento in acuto (senza capacità di induzione dell’episodio di polarità opposta) e altrettanto dimostrata efficacia nella prevenzione delle ricorrenze di entrambe le polarità (8). Ricordiamo, infine, che il litio è l’unico stabilizzatore dell’umore ad aver dimostrato un effetto anti-suicidario in studi randomizzati e controllati (9,10).

A fronte dell’efficacia indiscutibile dei sali di litio nel trattamento del DB, esistono tuttavia alcune problematiche di gestione e diverse potenziali collateralità che potrebbero limitarne l’impiego nella pratica clinica. In primo luogo si segnala la necessità di controllarne regolarmente il dosaggio plasmatico a causa del ristretto indice terapeutico; in secondo luogo è consigliato da numerose Linee Guida internazionali il controllo regolare delle funzionalità renale e tiroidea in quanto è segnalato un potenziale effetto del trattamento a lungo termine con litio su tali organi. Per quanto riguarda la funzionalità paratiroidea non c’è totale consenso da parte degli Autori riguardo ai parametri da valutare; alcune linee guida raccomandano di controllare regolarmente i valori di calcemia prima e durante il trattamento con sali di litio, mentre altre non menzionano tale valore tra i parametri da valutare. Oltre alle già citate collateralità di tipo renali, tiroidee e paratiroidee viene posta attenzione circa i possibili effetti dermatologici, in particolare alopecia ed insorgenza/riesacerbazione di psoriasi.

Lo studio dei potenziali effetti collaterali o avversi di un trattamento a lungo termine con sali di litio è argomento negletto in letteratura, anche perché non vi sono aziende farmaceutiche che sponsorizzino (come per altri farmaci stabilizzatori dell’umore) studi controllati randomizzati volti ad accertare non solo l’efficacia ma anche la tollerabilità dei trattamenti.

Scopo del presente lavoro è revisionare i risultati degli studi disponibili in letteratura circa potenziali effetti collaterali associati al trattamento a lungo termine con il litio, onde fornire ai clinici indicazioni precise riguardo all’utilizzo ottimale di tale composto nel trattamento del DB. I risultati degli studi revisionati saranno discussi anche in relazione alle indicazioni delle linee guida internazionali più recenti.

Metodi

Abbiamo effettuato una ricerca computerizzata attraverso Pubmed/Medline dal 1980 a febbraio 2013 al fine di identificare tutti gli studi che avessero analizzato la relazione tra trattamento a lungo termine con litio e potenziali eventi avversi o effetti collaterali. Come termini di ricerca abbiamo usato: “lithium”, “adverse events”, “side-effects”, “chronic kidney disease”, “hypothyroidism”, “hyperparathyroidism”, “psoriasis”, “skin diseases”. Inoltre abbiamo effettuato una ricerca nella bibliografia degli articoli analizzati in modo da identificare ulteriori riferimenti. Abbiamo preso in considerazione studi trasversali caso-controllo, studi prospettici longitudinali, studi epidemiologici, studi clinici controllati randomizzati, meta-analisi e anche descrizioni di singoli casi. I risultati sono riportati per gruppi di patologie correlate: 1) alterazioni renali, 2) alterazioni tiroidee, 3) alterazioni delle paratiroidi, 4) alterazioni cutanee.

Risultati

1. Alterazioni del funzionamento renale: diabete insipido nefrogenico e nefrite tubulo-interstiziale cronica

Il dibattito riguardante il rischio di danno renale a seguito del trattamento con litio è in corso fin dal tempo della sua commercializzazione. Il litio può influire sulla funzionalità renale mediante due meccanismi distinti: un danno tubulare primario che si traduce in poliuria ed eventualmente diabete insipido nefrogenico ed un danno glomerulare.

Prima di illustrare il meccanismo fisiopatologico del litio a livello renale riteniamo utile ricordare brevemente la farmacocinetica di tale composto. Il litio è un composto naturale, idrosolubile e non si lega alle proteine plasmatiche. Viene assorbito principalmente a livello gastrico ed eliminato quasi esclusivamente dal rene immodificato. A livello renale il litio viene filtrato completamente a livello del glomerulo come il sodio e il potassio e viene riassorbito per circa l'80% a livello del tubulo prossimale; ne deriva che circa il 20% del litio filtrato si ritrova a livello del dotto collettore. Nel dotto collettore il litio interagisce con l'azione dell'ormone antidiuretico (ADH), agendo a livello dell'adenosinmonofosfato ciclico (AMPC), così da ridurre la formazione delle acquaporine (meccanismo con cui il rene riassume acqua e concentra quindi le urine); l'effetto del litio è quindi quello di ridurre la capacità del rene di riassorbire acqua. Associando l'accumulo a livello dei dotti collettori (che per effetto osmotico determina un maggior richiamo di acqua nel dotto collettore) con l'effetto precedentemente descritto esercitato sull'ADH, si riduce la capacità del rene di concentrare le urine con conseguente poliuria ed, eventualmente, diabete insipido nefrogenico (11).

Una recente meta-analisi di nove studi caso-controllo ha rilevato che la funzione tubulare renale, intesa come la capacità di concentrare le urine, è ridotta di circa il 15% nei pazienti che assumono litio rispetto ai controlli (12). Non è tuttavia specificata la durata dell'esposizione al litio nel campione dei casi. Sicuramente, quindi, il litio determina una riduzione della capacità di concentrare le urine con conseguenti poliuria e polidipsia; tuttavia, un quadro di diabete insipido nefrogenico conclamato (definito da un volume di urine >3 l nelle 24 ore) si può manifestare in una proporzione di pazienti variabile, a seconda degli studi, dal 10% al 40% (13, 14).

Il danno tubulare è pertanto relativamente frequente, insorge durante il primo periodo di trattamento (la riduzione della capacità di concentrazione può essere rilevata già dopo 8 settimane di trattamento) (15) ed è nella maggioranza dei casi (85%) reversibile all'interruzione del litio (16, 17).

Il litio può determinare un secondo tipo di danno renale, una nefrite tubulo-interstiziale cronica, che comporta una riduzione della capacità di filtrazione renale; tale danno è più raro e si può manifestare solo dopo decenni di trattamento. Il meccanismo d'azione del danno glomerulare non è ancora noto e i dati riguardo alla prevalenza e all'incidenza di tale fenomeno sono scarsi; dal punto di vista biotico, la nefrite tubulo-interstiziale cronica è caratterizzata da atrofia tubulare e fibrosi interstiziale, con formazione di cisti sia nella midollare che nella corticale (14). Per quanto concerne i valori di creatinina plasmatici, indice di compromissione renale, una meta-analisi di Paul e colleghi ha rilevato: 1) un incremento medio significativo di 5.5 $\mu\text{mol/L}$ nei pazienti in litio rispetto ai controlli (studi trasversali caso-controllo), 2) in studi prospettici condotti su pazienti che iniziano la terapia con litio un incremento non significativo di 2.9 $\mu\text{mol/L}$ (durata media del trattamento 86 mesi), 3) negli studi condotti su pazienti in trattamento a lungo termine con litio, un incremento medio annuale di 1.6 $\mu\text{mol/L}$ (18). Il rischio di malattia cronica renale, definita da valori di Creatinina serica $\geq 150 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 1.7 \text{ mg/dL}$) in pazienti con durata di esposizione al litio superiore a 15 anni è stato stimato nel 4.3% (19). Una recente ed autorevole meta-analisi di nove studi caso-controllo ha mostrato che

la velocità di filtrazione glomerulare nei pazienti che assumevano litio si riduce, in media, di 6.22 mL/min rispetto ai controlli (i pazienti erano trattati per un periodo medio di 1 anno) (12). Tale riduzione non è tuttavia risultata significativa. La rilevanza clinica della riduzione della velocità di filtrazione glomerulare consiste nella possibilità di evoluzione, per alcuni pazienti, in insufficienza renale (IR o End-Stage Renal Disease - ESRD). Uno studio epidemiologico su 3369 pazienti trattati con litio ha stimato una prevalenza di IR, definita come proporzione di soggetti in dialisi, dello 0.53% rispetto allo 0.08% nella popolazione generale della stessa area geografica (con un aumento quindi del rischio di circa 6 volte) (19). Complessivamente, il rischio di IR terminale appare dunque aumentato rispetto ai controlli sani ma il rischio assoluto appare comunque basso (0,5%). La prevalenza di IR così definita aumenta nei pazienti in terapia cronica con litio: 1.2% nei pazienti con durata di esposizione al litio ≥ 15 anni rispetto a 0.53% nel campione totale di pazienti esposti al litio (19). La prevalenza nella popolazione generale della IR è, secondo uno studio epidemiologico americano condotto su campione estremamente ampio, superiore rispetto a quanto rilevato nello studio Svedese di Bendz, pari allo 0.2% (20). Se si confronta il dato di prevalenza nella popolazione in litio (0.53%) con tale prevalenza nella popolazione generale (0.2%), il rischio relativo appare quindi ridotto ma comunque significativo (2.6). Il danno renale appare progressivo e sembra dipendere dalla durata della esposizione continuativa al litio: è stata stimata una progressiva riduzione della velocità di filtrazione glomerulare pari a 1-2 mL/min per anno di esposizione al litio; la latenza media tra inizio del trattamento con litio e comparsa di una ESRD è in genere 20-23 anni (21). Questo sembra essere l'unico fattore di rischio rilevato, mentre un eventuale episodio di intossicazione acuta da litio, i livelli plasmatici di litio, o altri non si sono dimostrati utili nel predire l'evoluzione verso l'insufficienza renale. Allo stato attuale, quindi, non è possibile prevedere quale tra i pazienti possa, a partire da una eventuale riduzione della velocità di filtrazione glomerulare, progredire fino alla insufficienza renale di grado terminale (21, 17). Inoltre, bisogna ricordare che l'incidenza di IR nella popolazione è complessivamente in aumento, specialmente per l'invecchiamento della popolazione, in particolare nel sesso femminile, ed appare legato anche all'aumento della prevalenza di altri fattori di rischio quali diabete ed ipertensione. Attribuire pertanto un effetto causale al litio è difficile a causa di questi fattori confondenti associati, che possono da soli essere responsabili dell'IR, indipendentemente dall'assunzione del litio (12). Un dato clinicamente rilevante appare il riscontro di una progressione verso l'insufficienza renale di grado terminale anche in pazienti esposti ad anni di terapia con litio che avevano ad un certo punto interrotto tale trattamento proprio in seguito al rilievo di una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare: nello studio di Bendz e colleghi (19), ad esempio, 10 dei 18 pazienti in litio che hanno sviluppato IR avevano interrotto il trattamento ma hanno continuato la progressione verso IR nonostante la sospensione del litio. Questo riscontro è segnalato in letteratura già da molti anni (22-25).

Non sembra possibile quindi, allo stato attuale, né predire quale paziente in litio svilupperà tale evento avverso (comunque raro) né stabilire un livello di funzionalità renale oltre il quale consigliare la sospensione del trattamento a lungo termine con litio, tenuto conto che anche la sospensione del trattamento a quel punto non determina una regressione del danno renale. Alcuni Autori suggeriscono tuttavia che un possibile punto di non ritorno (oltre il quale la malattia renale cronica progredisce verso IR nonostante la sospensione del litio) sia collocabile intorno a valori di clearance della creatinina compresi tra 25 e 40 ml/min (24).

Tutte le linee guida internazionali disponibili sul trattamento del DB concordano sulla necessità assoluta di monitorare la funzionalità renale durante il trattamento con litio. Purtroppo, ancora oggi circa il 40% dei pazienti che assumono litio non eseguono controlli regolari della funzionalità renale (26). Le indicazioni sulla frequenza dei controlli discordano; prima di iniziare il trattamento le linee guida CANMAT (27), NICE (3) e ISBD (28) raccomandano di

valutare la funzionalità renale mediante controllo di creatinina, urea ed elettroliti, mentre le linee guida APA (2) non fanno menzione del controllo degli elettroliti. Durante il corso del trattamento le linee guida APA (2) consigliano di controllare la funzionalità renale ogni 2-3 mesi per i primi sei mesi, successivamente consigliano di effettuare un controllo ogni 6-12 mesi. Le linee guida CANMAT (27) consigliano di monitorare la funzionalità renale annualmente, considerato il rischio assoluto basso di insufficienza renale terminale. Le linee guida NICE (3) consigliano monitoraggi semestrali, mentre le quelle ISBD (28) consigliano di dosare urea e creatinina ogni 3-6 mesi per tutta la durata del trattamento.

Un recente lavoro ha rivisto le discordanti proposte delle linee guida precedentemente menzionate, proponendo di controllare creatinina, urea ed elettroliti prima di iniziare il trattamento con litio, mentre durante il mantenimento è stato proposto un controllo semestrale di creatinina ed urea ed annuale degli elettroliti (11). Tali indicazioni sono da considerare in assenza di patologie note, introduzione di nuovi farmaci o riscontro di anomalie dei valori. Qualora venissero riscontrate delle alterazioni si raccomanda di effettuare delle valutazioni più frequenti o di richiedere il consulto specialistico nefrologico. Alcuni Autori consigliano di controllare la proteinuria e ripetere la eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) ogni 3 mesi in caso di riscontro di eGFR <60 ml/min/1.73m² di superficie corporea; in caso di eGFR <45 ml/min/1.73m² o di proteinuria marcata consigliano di consultare un nefrologo (29, 30).

Allo stato attuale delle conoscenze è possibile concludere che, se efficace nel prevenire ricorrenze affettive e vista la specifica azione del litio nel ridurre il rischio suicidario, è sconsigliata la sospensione del litio anche in presenza di collateralità a lungo termine renali. Qualora si renda opportuno un consulto specialistico nefrologico, questo dovrebbe avere come obiettivo di gestire al meglio i rischi connessi alla prosecuzione del trattamento con litio in presenza di danno renale (problemi cardiovascolari, anemia, malattie del metabolismo osseo), e non la decisione sulla eventuale sospensione del trattamento con litio, decisione che deve rimanere di competenza dello psichiatra (17).

2. Anomalie tiroidee: ipotiroidismo e gozzo

Tra le alterazioni della funzionalità tiroidea il litio può determinare con elevata frequenza ipotiroidismo; molto minori sono le evidenze di ipertiroidismo associato al trattamento a lungo termine con litio (31).

Per quanto concerne l'ipotiroidismo, i dati di prevalenza sono piuttosto discordanti: analizzando i risultati degli studi caso-controllo, i tassi di prevalenza risultano compresi tra il 3.3% ed il 35.4%. L'ampia variabilità nei risultati è verosimilmente dovuta a vari fattori come, per esempio, la non uniformità nella definizione di ipotiroidismo (clinico o subclinico) o nella selezione dei pazienti che spesso differiscono tra loro per età, sesso, provenienza geografica, assunzione di iodio e presenza di positività degli autoanticorpi (32). La differente durata di esposizione al litio nei vari studi, inoltre, potrebbe incidere sulle stime di prevalenza dell'ipotiroidismo indotto da litio. Stimare con precisione la prevalenza del fenomeno risulta, quindi, difficile; dai dati di 8 studi caso-controllo emerge, complessivamente, una prevalenza di ipotiroidismo clinico e subclinico del 9.2% nei pazienti trattati con litio (durata media del trattamento 70 mesi) rispetto all'1.7% nei controlli (12), a fronte di una prevalenza nella popolazione generale compresa tra lo 0.5 e l'1% (16). I valori medi di TSH risultano significativamente aumentati nei pazienti in litio rispetto ai controlli (+ 4.0 iU/mL); il rischio di sviluppare ipotiroidismo nei pazienti che assumono litio appare incrementato di circa sei volte rispetto ai pazienti che non lo assumono (OR=5.78), sebbene, spesso, la maggior parte dei pazienti sia asintomatica e la diagnosi sia solamente biochimica (12).

L'incidenza annuale di ipotiroidismo è stata indagata nei pazienti in terapia con litio in un recente studio longitudinale

di follow-up della durata di 15 anni, risultando pari all'1.5% (33). L'incidenza dell'ipotiroidismo indotto da litio appare diversa nei due sessi: uno studio ha calcolato un'incidenza annuale di ipotiroidismo nelle femmine e nei maschi rispettivamente del 2.17% e dello 0.68% (34). Tali tassi risultano superiori a quelli della popolazione generale che sono dello 0.35% nelle femmine e dello 0.06% nei maschi, come stimato da un autorevole studio epidemiologico longitudinale di follow-up della durata di 20 anni condotto su 2779 pazienti (Whickham Study) (35). Tra i fattori di rischio accertati per la comparsa di ipotiroidismo da litio si citano quindi il sesso femminile, ma anche l'età compresa tra i 40 e i 60 anni, una storia personale o familiare per patologie tiroidee e la positività autoanticorpale (11). E' rilevante comunque notare che i pazienti affetti da disturbi dell'umore, indipendentemente dalle terapie assunte, presentino percentuali più elevate di alterazioni tiroidee (ipotiroidismo ed ipertiroidismo) rispetto alla popolazione generale (36).

Per quanto riguarda i tempi d'insorgenza, il tempo medio di esposizione al litio prima che si renda evidente l'ipotiroidismo è di circa 18 mesi, sebbene possa manifestarsi già durante i primi mesi di terapia (31). Uno studio che ha specificamente indagato il tempo d'insorgenza di ipotiroidismo in un ampio campione di pazienti seguiti per un lungo periodo (media 59±31 mesi di terapia) ha mostrato, infatti, che il rischio di sviluppare ipotiroidismo è più elevato durante i primi due anni di terapia: il 74% dei pazienti che sviluppano nel corso del follow-up ipotiroidismo, infatti, lo fa entro i primi due anni di trattamento (38% entro 6 mesi, 55% entro 1 anno) (37).

Il meccanismo eziopatogenetico dell'ipotiroidismo indotto da litio è molteplice; il litio si accumula a livello della ghiandola tiroide sulla quale agisce mediante quattro differenti meccanismi: 1) inibizione dell'uptake di iodio, 2) inibizione della formazione della iodotiroxina, 3) alterazione della struttura della tireoglobulina e 4) inibizione della secrezione di tiroxina; i livelli di TSH aumentano a seguito della ridotta disponibilità di tiroxina (38, 39). Il litio, inoltre, inibisce a livello periferico la conversione di T4 in T3 (40, 41). A seguito di tale meccanismo si può sviluppare ipotiroidismo (clinicamente manifesto o, spesso, come sola alterazione biochimica) e gozzo. Spesso l'ipotiroidismo conclamato si manifesta qualora si aggiungano ulteriori fattori di rischio ambientali (per esempio una carenza di iodio) o immunogenetici; in tal caso, l'effetto compensatorio può risultare insufficiente e conclamarsi quindi l'ipotiroidismo clinicamente significativo (32).

Dal punto di vista clinico l'impatto di un ipotiroidismo non rilevato e adeguatamente trattato è rilevante: la presenza di ipotiroidismo aumenta infatti la probabilità di sviluppare una ricorrenza depressiva e rapida ciclicità (42, 37, 27). Una analisi post-hoc di due studi randomizzati controllati in doppio cieco ha mostrato che i pazienti trattati con litio che necessitavano di un intervento psichiatrico per l'insorgenza di un episodio depressivo maggiore presentavano, rispetto ai pazienti che rimanevano eutimici, un significativo aumento dei valori di TSH (43). Indagare e gestire l'ipotiroidismo risulta pertanto estremamente importante nella pratica clinica; i pazienti responders al litio con ipotiroidismo dovrebbero pertanto assumere il trattamento ormonale sostitutivo (44, 27) e non dovrebbero sospendere quello con litio in quanto, dalle evidenze attuali, le alterazioni tiroidee non costituiscono una controindicazione a tale trattamento (28). Inoltre, è opportuno ricordare che, sebbene alcuni studi, condotti peraltro su campioni poco numerosi, abbiano mostrato che la sospensione del litio determini una normalizzazione dei valori di TSH (45), non vi sono evidenze del fatto che sospendere il litio possa normalizzare la funzionalità tiroidea qualora essa sia significativamente alterata. E' comunque rilevante ricordare che la prognosi delle alterazioni tiroidee nei pazienti in trattamento con litio non differisce rispetto a quella della popolazione generale (32).

La presenza di gozzo clinicamente rilevante è una delle più evidenti alterazioni associate a ridotta funzionalità tiroidea riscontrate nei pazienti che assumono litio (31). La prevalenza di tale alterazione è estremamente varia, essendo

compresa tra il 3.6% (46) ed il 51% (47). Tale ampia variabilità deve tenere conto di vari elementi come i fattori di rischio geografici, in particolare la ridotta disponibilità di iodio, la diversa durata dell'esposizione al litio, le varie metodiche diagnostiche utilizzate (31). L'ecotomografia tiroidea risulta, attualmente, la miglior indagine diagnostica per effettuare una diagnosi di gozzo. Il trattamento del gozzo indotto da litio non differisce da quello della popolazione generale, sebbene la terapia ormonale sostitutiva appaia maggiormente indicata nei pazienti che presentano un significativo aumento volumetrico della ghiandola, eventualmente in associazione a sintomi compressivi (31).

Per quanto concerne il monitoraggio della funzionalità tiroidea, tutte le recenti linee guida (2, 3, 7, 27, 28) raccomandano di effettuare una valutazione della funzionalità tiroidea mediante dosaggio del TSH prima di iniziare il trattamento con sali di litio; analisi più approfondite della funzionalità tiroidea possono essere effettuate in presenza di patologie note, specifici motivi clinici o su indicazione specialistica, tuttavia la loro utilità appare ancora troppo bassa per validarne l'utilizzo di routine nella pratica clinica (28). Per quanto riguarda invece il monitoraggio durante il trattamento non c'è consenso tra le linee guida riguardo alla frequenza dei controlli: le linee guida dell'APA (2) consigliano di effettuare una o due valutazioni nei primi 6 mesi di terapia, successivamente una valutazione ogni 6-12 mesi; le linee guida NICE (3) consigliano di monitorare la funzionalità tiroidea ogni 6 mesi per tutta la durata del trattamento, mentre le CANMAT (27) suggeriscono direttamente una valutazione annuale; infine le ISBD (28) raccomandano un iniziale controllo dopo 6 mesi di terapia, successivamente annuale.

Altri Autori consigliano di dosare, oltre al TSH, anche fT3 ed fT4, di effettuare un'ecografia di controllo e di dosare gli autoanticorpi; consigliano inoltre di effettuare nuovamente la medesima batteria di esami dopo un anno di terapia. Successivamente, in assenza di alterazioni, i controlli possono limitarsi a valutazioni annuali del solo TSH (32). Dal momento che, come precedentemente sottolineato, il periodo di maggior rischio per lo sviluppo di alterazioni tiroidee è costituito dai primi 2 anni di trattamento (37), è buona pratica clinica monitorare strettamente la funzionalità tiroidea soprattutto in questo periodo. Qualora si riscontri un incremento del TSH, positività degli autoanticorpi, familiarità per tireopatie e nelle donne di età superiore ai 50 anni (soggetti quindi già di per sé a maggior rischio di tiroidopatie) è raccomandabile effettuare valutazioni del TSH più ravvicinate, ogni 3-4 mesi (31), mentre il dosaggio degli autoanticorpi e la valutazione ecografica possono essere ripetute ogni 2-3 anni (32). E' altresì doveroso effettuare una valutazione specialistica endocrinologica nel caso in cui siano riscontrabili gozzo, altre alterazioni morfologiche a carico della ghiandola o valori di TSH ripetutamente alterati (32).

Molto discusso è se il litio possa determinare, oltre a ipotiroidismo, anche ipertiroidismo con tireotossicosi; singoli casi di pazienti con ipertiroidismo associato al trattamento con litio sono infatti riportati in Letteratura fin dagli anni '70 (33, 48- 52). Il riscontro di tale condizione è comunque raro e il meccanismo d'azione è attualmente solo ipotizzato: sembrerebbe ascrivibile ad un danno diretto del litio sui tireociti con tiroidite e conseguente rilascio massivo di ormone tiroideo; altro ipotizzato meccanismo sarebbe autoimmunitario (31). I dati provenienti da studi prospettici riportano tassi di incidenza di ipertiroidismo molto bassi (51, 33), sovrapponibili a quanto stimato nella popolazione generale dallo studio epidemiologico Whickham Survey (35) pertanto, alla luce degli studi longitudinali esistenti, è possibile concludere che l'incidenza di tale condizione è estremamente rara e non superiore rispetto a quanto atteso (32). È stato rilevato che il quadro di tireotossicosi, qualora insorga, si manifesta nelle prime fasi del trattamento ed in giovane età, specialmente nel sesso femminile (31).

3. Alterazioni delle paratiroidi: iperparatiroidismo e ipercalcemia

La relazione tra trattamento con litio e anomalie del metabolismo del calcio è un argomento molto meno noto ai clinici. Sembra tuttavia accertato che il litio sia in grado di provocare aumento dei livelli sierici di paratormone, calcio, se non addirittura in alcuni casi franco iperparatiroidismo e ipercalcemia. Ciononostante un recente studio condotto su pazienti ambulatoriali ha mostrato che solo il 18% dei pazienti in litio aveva eseguito almeno una misurazione del calcio durante il trattamento (26).

Una recente autorevole meta-analisi (12) ha individuato 60 studi che trattano la relazione esistente tra terapia con litio e funzionalità paratiroidea: 14 sono studi caso-controllo, 36 sono case reports e 6 sono studi di tipo trasversale senza gruppo di controllo. Esistono invece pochissimi studi prospettici, con periodo di follow-up massimo a due anni dall'inizio del trattamento con litio. Sebbene gli studi siano piuttosto datati e presentino un'ampia variabilità sia per quanto riguarda il disegno sia per quanto riguarda la metodologia di esecuzione, le evidenze appaiono consistenti: il trattamento con litio è associato ad un aumento (rispetto ai controlli) dei livelli sierici di calcio (+0.09 mmol/L) e di paratormone (PTH)(+7.32 pg/mL) (12).

La proporzione di pazienti in trattamento con litio che sviluppa franco iperparatiroidismo non è nota con esattezza. In uno studio, la prevalenza punto di iperparatiroidismo verificato chirurgicamente in un gruppo di pazienti trattati per un minimo di 15 anni con sali di litio è stata del 2.7% (53), cioè 7.5 volte superiore rispetto a quanto stimato nella popolazione generale (54). Altri studi hanno considerato la proporzione di pazienti con valori di PTH sopra la norma, riscontrando tassi di iperparatiroidismo nettamente superiori, del 19.2% e del 23.3% dopo 15 e 12 anni in media di esposizione al litio, rispettivamente (55, 56). Per quanto riguarda i tempi di insorgenza, un immediato rialzo del PTH sierico è stato rilevato già dopo una sola somministrazione di litio in volontari sani (57, 58), mentre un quadro di iperparatiroidismo conclamato è stato descritto già dopo un trattamento della durata di solo uno o due mesi (59); uno studio prospettico longitudinale ha mostrato un aumento lineare progressivo dei livelli di PTH nei due anni di osservazione, incremento già evidente dopo 1 mese anche se la significatività statistica è raggiunta dopo 6 mesi di terapia continuativa (60).

Per quanto riguarda invece la prevalenza di ipercalcemia bisogna fare alcune considerazioni: se si considera il calcio totale sierico, la proporzione di pazienti con ipercalcemia è compresa, nei vari studi, tra il 4.5% e il 7.2% dopo 4-19 anni di esposizione al litio (61, 53, 56, 26); tali tassi, se considerati come rilievo isolato di valori sopra la norma, non risultano differenti rispetto a quelli riscontrati nella popolazione generale (3.9% - (54) - e 7.6% - (62)); la prevalenza punto di ipercalcemia persistente (almeno due misurazioni ripetute sopra la norma), invece, risulta pari al 3.6%, cioè 3-6 volte superiore rispetto alla popolazione generale (53). Valori sopra la norma di calcio ionizzato (calcio libero) sono riscontrati in una proporzione significativa dei pazienti in trattamento con litio, con tassi che variano dal 25% al 42.3% (61, 56, 55). Come per l'incremento dei valori di PTH, è stato riscontrato l'aumento del calcio già dopo un periodo di trattamento della durata di un solo giorno (63).

Non è chiaro quale sia il meccanismo attraverso cui il litio determina iperparatiroidismo; il meccanismo d'azione ipotizzato consiste sia nella possibilità di indurre direttamente adenoma e iperplasia a livello delle paratiroidi in soggetti predisposti (53), sia nell'inattivazione del recettore del calcio delle cellule paratiroidi con conseguente aumento del rilascio di paratormone (PTH) e quindi aumento delle concentrazioni di calcio a livello plasmatico (53, 63). Sebbene tale meccanismo appaia il più probabile, non è ancora stato definito con certezza in quanto, spesso, in contraddizione con quanto sopra illustrato, nella pratica clinica si ha riscontro di ipercalcemia in assenza di iperparatiroidismo.

Da un punto di vista di gestione clinica pratica, qualora si evidenzino un rialzo del valore del calcio è innanzitutto necessario confermare nuovamente tale riscontro. Infatti, come precedentemente illustrato, un singolo incremento del

calcio non è indicativo di ipercalcemia conclamata o di iperparatiroidismo (28). Nel caso in cui si riscontri ipercalcemia persistente si rende opportuno dosare il PTH per confermare o meno la diagnosi di iperparatiroidismo e, in tal caso, richiedere il consulto specialistico endocrinologico per il monitoraggio e la gestione delle possibili conseguenze dell'iperparatiroidismo (64). Nei pazienti con ipercalcemia indotta da litio, infatti, si è riscontrata una più alta frequenza di aritmie cardiache, bradicardia e altri difetti di conduzione (65). E' altresì riportato che l'ipercalcemia persistente compromette la funzionalità renale (66), che a sua volta potrebbe risultare ulteriormente alterata dalla concomitante terapia con litio, come sottolineato nel paragrafo precedente.

La gestione del caso richiede una valutazione accurata e personalizzata, in particolare per quanto riguarda il trattamento e la possibilità di una sospensione. Attualmente, infatti, non vi sono evidenze sufficienti del fatto che la sospensione possa normalizzare le alterazioni presenti (28). A tal proposito esistono pochi e discordanti dati in letteratura: alcuni case reports mostrano una normalizzazione dei valori del calcio in un tempo compreso tra una e quattro settimane dopo la sospensione (bisogna però ricordare che in questi casi la durata del trattamento era relativamente breve, in quanto compresa tra dieci giorni e sei anni) (67, 63); diversamente, uno studio condotto su pazienti che assumevano litio da almeno 15 anni ha mostrato come i livelli di calcemia non si normalizzassero dopo circa 8 settimane dalla sospensione (53).

Alla luce delle evidenze riassunte precedentemente, appare indicato un controllo della calcemia prima di iniziare e durante il trattamento con litio. Fra le linee guida attuali solo quelle della ISBD (28) raccomandano di effettuare una misurazione del dosaggio del calcio prima di iniziare il trattamento con litio; una volta impostato il trattamento, in assenza di elementi clinici suggestivi di alterazione della funzionalità paratiroidea o di alterazioni al momento del primo dosaggio, è consigliata una rivalutazione a sei mesi e successivamente con cadenza annuale (28, 11, 12). Le altre linee guida (2, 3, 27) non raccomandano di effettuare dosaggi del calcio né prima né durante il trattamento con litio; alla luce delle attuali evidenze scientifiche questa appare una grave lacuna considerato il rischio di sviluppare alterazioni della funzionalità paratiroidea a seguito dell'impostazione di tale trattamento (12).

4. Alterazioni dermatologiche: psoriasi

I dati presenti in letteratura riguardo alle alterazioni cutanee potenzialmente associate al trattamento con litio sono alquanto scarsi e provengono principalmente da descrizioni di singoli casi, da studi retrospettivi e da pochi studi caso-controllo. Sebbene le alterazioni cutanee descritte siano molto varie, quelle rilevate con maggiore frequenza e clinicamente più significative risultano essere acne vulgaris, alopecia, e psoriasi. E' tuttora dubbio, tuttavia, che il litio determini un incremento significativo del rischio di alterazioni cutanee.

Complessivamente, i dati di prevalenza di alterazioni cutanee non ulteriormente specificate tra i pazienti in terapia con litio sono molto variabili essendo compresi tra il 3.4% (68) e il 45% (69); in tali tassi sono compresi pazienti con esordio ex-novo e pazienti con aggravamento di una patologia dermatologica pre-esistente in alcuni studi, mentre in altri solo i pazienti con esordio ex-novo. I pochi studi controllati sembrano suggerire un aumento delle patologie cutanee nei pazienti in trattamento con litio rispetto ai controlli: 34% vs. 13.6% nello studio di Sarantidis e Waters (70), 45% vs. 25% nello studio di Chan e colleghi (69). Stime esatte di prevalenza sono molto difficili. Esistono due soli studi controllati randomizzati recenti in cui il litio è stato confrontato con lamotrigina e placebo per 18 mesi e in cui sono stati rilevati tra i potenziali effetti avversi anche quelli a carico della cute; dalla analisi combinata dei risultati dei due studi non emerge una differenza statisticamente significativa tra litio e placebo per insorgenza di effetti avversi

cutanei (71). Non è quindi chiaro se il litio esponga ad un maggior rischio di sviluppo di patologie dermatologiche in generale.

Per quanto riguarda l'acne, un solo studio caso caso-controllo ha specificatamente indagato l'insorgenza di acne vulgaris, riscontrando tassi di prevalenza rispettivamente del 33% nei casi e del 9% nei controlli ($p < 0.0016$) (69). Tale alterazione è più di frequente riscontrata nel sesso maschile, come peraltro è stato riscontrato anche nella popolazione generale, soprattutto se è presente storia personale di acne; l'esordio o il peggioramento si rilevano nelle prime settimane di trattamento. Nel trattamento dell'acne si sconsiglia l'utilizzo di tetracicline a causa delle possibili interazioni con il litio (72).

Per quanto riguarda l'alopecia sono presenti 4 studi trasversali senza gruppo di controllo, uno studio caso-controllo, uno studio retrospettivo e due studi controllati randomizzati. I dati di prevalenza che provengono dagli studi trasversali condotti su pazienti con diagnosi miste (unipolari, bipolari e schizo-affettivi) sono molto variabili, compresi tra lo 0.43% (68) ed il 19% (73). L'unico studio caso-controllo che ha specificatamente indagato la prevalenza di alopecia areata ha riscontrato dei tassi significativamente superiori nei pazienti rispetto ai controlli, ma comunque molto bassi (2.2% vs 0%) (70). Dall'analisi dei due studi controllati non emerge però un aumento del rischio di alopecia associato al trattamento con litio: nei due studi, uno verso placebo e l'altro verso valproato, della durata rispettivamente di 12 e 20 mesi, il litio non ha determinato un'insorgenza di alopecia areata significativamente superiore a placebo e valproato, mentre quest'ultimo si è mostrato superiore a placebo e litio nell'insorgenza di tale disturbo (74, 75). Qualora si riscontrasse tale disturbo è consigliabile valutare altre possibili cause di alopecia come, per esempio, l'ipotiroidismo che può determinare fino al 9% dei casi di alopecia; l'alopecia regredisce in genere con l'interruzione del litio (72).

Diverso è il discorso per la psoriasi, malattia infiammatoria cronica della cute caratterizzata da anomalie della regolazione della proliferazione dei cheratinociti. Esistono numerose indicazioni in letteratura di casi con esordio ex-novo o peggioramento marcato di una psoriasi precedentemente diagnosticata in pazienti trattati con litio (in realtà le segnalazioni sono maggiori per riesacerbazione di una malattia nota). Sono solo tre i lavori che hanno indagato con un gruppo di controllo la prevalenza della psoriasi nei pazienti trattati con litio. Il primo studio ha rilevato una prevalenza del 2.2% nei pazienti rispetto allo 0% nei controlli (70). Il secondo studio caso-controllo, in cui i dermatologi che valutavano le lesioni cutanee non erano a conoscenza né della storia clinica né delle terapie assunte dai pazienti, ha mostrato una prevalenza del 6% nei pazienti rispetto allo 0% nei controlli, senza però che fosse raggiunta la significatività statistica (69). Tale valore, però, appare più elevato rispetto alla prevalenza della psoriasi nella popolazione generale, che risulta essere compresa tra lo 0.6 ed il 4.8% a seconda delle diverse aree geografiche (76, 77). L'aumento del rischio di incidenza di psoriasi dopo trattamento con litio è stato confermato recentemente da uno studio epidemiologico caso-controllo condotto su 36702 pazienti affetti da psoriasi appaiati per sesso ed età con 36702 controlli: questo studio ha rilevato un modesto ma significativo aumento del rischio ($OR = 1.68$) di comparsa di psoriasi dopo impostazione del trattamento con litio (almeno 5 prescrizioni) (78). Nello stesso studio è stato inoltre riscontrato un significativo aumento del rischio di sviluppo di psoriasi nei pazienti che presentavano un recente esordio di un disturbo psichiatrico (affettivo); i clinici devono quindi tenere presente che l'insorgenza di psoriasi potrebbe essere anche associata ad un episodio affettivo acuto e non solo all'inizio di un trattamento con litio.

Il litio sembra quindi aumentare il rischio di esordio o peggioramento della psoriasi; non è invece chiaro quanto tempo intercorra tra impostazione del trattamento e insorgenza della malattia, perché non esistono studi specifici al riguardo. Viene segnalato in diverse reviews sull'argomento che il periodo di latenza tra inizio del trattamento ed esordio della malattia risulta essere relativamente lungo, in media circa 48 settimane; più breve, invece, il periodo tra impostazione

del trattamento e riesacerbazione della psoriasi, che risulta compreso le 4 e le 20 settimane di trattamento (72, 79). La sospensione del litio è accompagnata dalla remissione delle lesioni cutanee entro un periodo di massimo sei mesi (79). Non risulta ancora chiaro se vi sia una correlazione dose-dipendente rispetto al rischio di riesacerbazione di psoriasi, sebbene la comparsa di lesioni cutanee si manifesti, spesso, quando il litio raggiunge i dosaggi plasmatici terapeutici (80).

Il meccanismo d'azione coinvolto nella patogenesi della psoriasi indotta da litio non è ancora stato delucidato completamente, sebbene numerose ipotesi siano state proposte. Il litio sembra provocare alterazioni sia a livello molecolare, alterando i meccanismi di segnalazione correlati all'AMPC e ai secondi messaggeri intracellulari, sia a livello cellulare determinando forse una disregolazione delle citochine proinfiammatorie con conseguente iperproliferazione cellulare a livello dell'epidermide (79). In particolare, il litio a concentrazioni terapeutiche sembra inibire la glicogeno-sintetasi kinasi 3 (GSK-3) nei cheratinociti; questo si tradurrebbe in un aumento dell'espressione di un fattore trascrizionale chiamato NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cell) con conseguente induzione della proliferazione dei cheratinociti (81). Il litio non sembra dunque avere un diretto effetto pro-infiammatorio (mediato dai linfociti T, altrimenti altre malattie autoimmunitarie in cui sono coinvolti i linfociti T sarebbero esacerbate dal litio, come artrite reumatoide o sclerosi multipla); è verosimile che mediante l'azione sopra menzionata, il litio eserciti in soggetti geneticamente predisposti una specifica azione a livello dell'epidermide.

Da un punto di vista psichiatrico, la presenza di psoriasi non rappresenta di per sé una controindicazione al trattamento con litio e molto raramente risulta necessario sospendere tale terapia in caso di comparsa ex-novo o riesacerbazione della malattia (72). Se di lieve entità, la psoriasi può essere gestita mediante trattamenti convenzionali quali l'utilizzo di steroidi topici, retinoidi, o analoghi della vitamina D. Nel caso di quadri clinici importanti, è consigliabile avvalersi di una consulenza dermatologica per poter decidere il trattamento opportuno. Solo in casi estremamente gravi si rende necessaria una sospensione del litio ed il passaggio ad un altro stabilizzatore dell'umore, effettuando un'attenta analisi di tutti i potenziali rischi e benefici (80). Un'altra opzione da valutare consiste nella riduzione del dosaggio (80), considerato che i maggiori effetti a livello cutaneo si riscontrano a concentrazioni superiori a 1 mmol/L (81).

In conclusione, qualora sia indicato un trattamento con litio in pazienti affetti da psoriasi o con familiarità per tale disturbo, si consiglia di effettuare una consulenza dermatologica prima di iniziare il trattamento e di mantenere un attento monitoraggio clinico durante la terapia con litio. Il riconoscimento e il trattamento delle lesioni cutanee risulta di primaria importanza considerato il rischio di scarsa compliance alle terapie in seguito al peggioramento delle lesioni, con gravi ed importanti conseguenze anche sul piano del disturbo bipolare (80).

Conclusioni

Il litio rimane sicuramente un presidio fondamentale per il trattamento del DB nonostante vi siano molteplici farmaci a disposizione dei clinici per le varie fasi del disturbo. Il trattamento a lungo termine con il litio, tuttavia, si accompagna ad un aumento del rischio di sviluppo di alterazioni della funzionalità di vari apparati. A livello renale, è sicuramente associato ad una riduzione della capacità di concentrazione urinaria, con conseguente poliuria, polidipsia, e diabete insipido nefrogenico (che si sviluppa precocemente in una proporzione pari al 10-40% dei pazienti); comporta inoltre una riduzione della capacità di filtrazione renale, che può esitare in insufficienza renale nello 0.5% circa dei pazienti in terapia cronica. A livello tiroideo determina sicuramente un aumento dei valori di TSH, con rischio di sviluppare ipotiroidismo che appare incrementato di circa sei volte rispetto ai pazienti che non assumono litio. Meno conosciuto è

l'aumento dei valori di PTH e calcio, che si verifica per effetto del trattamento con litio in una proporzione significativa di pazienti. Meno sicuro, infine, è l'effetto del litio nello slatentizzare patologie dermatologiche in soggetti vulnerabili: è probabile che tra le patologie dermatologiche, la psoriasi sia quella che viene più frequentemente riacutizzata dal litio. In tabella 1 e in tabella 2 vengono riportate le indicazioni delle principali linee guida internazionali disponibili per il trattamento del DB riguardo al monitoraggio dei pazienti in trattamento con litio (Tab. 1; Tab. 2).

E' necessario, per la corretta gestione del paziente bipolare, conoscere i potenziali effetti a lungo termine del litio (renali, endocrini e dermatologici), per poterli gestire al meglio, spesso in collaborazione con altri specialisti. Il consulto di uno specialista deve, nella maggior parte dei casi, avere come obiettivo la gestione degli effetti a lungo termine mentre la decisione se continuare o sospendere il trattamento con litio deve rimanere di competenza dello psichiatra.

Bibliografia

- 1) Cade JFJ. Lithium salt in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 36: 349-352.
- 2) American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1-50.
- 3) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Bipolar Disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006: 1-76.
- 4) Goodwin GM and the Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009; 23(4): 346-388.
- 5) Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Moller HJ. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry* 2004;5(3):120- 135.
- 6) Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10(2): 85-116.
- 7) Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013; 15: 1-44.
- 8) Licht RS. Lithium: Still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2012; 18: 219-226.
- 9) Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: A systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1805-1819.
- 10) Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Geddes GR. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disorder* 2006; 8: 625-639.
- 11) Malhi GS, Tanius M, Das P, Berk M. The science and practice of lithium therapy. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2012; 46 (3): 192-211.
- 12) McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockon S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2012; 379: 721-728.
- 13) Bendz H, Aurell M. Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Safety* 1999; 21: 449-456.
- 14) Grunfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 270-276.
- 15) Botton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 329-345.
- 16) Grandjean ME, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part II: Clinical Pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs* 2009; 23 (4): 331-349.
- 17) Werneke U, Ott M, Renberg ES, Taylor D, Stegmayr B. A decision analysis of long-term lithium treatment and the risk of renal failure. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 126: 186-197.

- 18) Paul R, Minay J, Cardwell C, Fogart D, Kelly C. Meta-analysis of the effects of lithium usage on serum creatinine levels. *J Psychopharmacol* 2010; 24(10): 1425-1431.
- 19) Bendz H, Schon S, Attman PO, Aurell M. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int* 2010; 77: 219-224.
- 20) Coresh J, Astor B, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Kidney Disease* 2003; 41: 1-12.
- 21) Adam WR, Sshweitzer I, Walker RG. Trade-off between the benefits of lithium treatment and the risk of chronic kidney disease. *Nephrology* 2012; 17: 776- 779.
- 22) Hestbech J, Aurell M. Lithium-induced uraemia. *Lancet* 1979; Jan 27; 1(8109): 212-213.
- 23) Bendz H, Sjodin I, Aurell M. Renal function on and off lithium in patients treated with lithium for 15 years or more. A controller, prospective lithium-withdrawal study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 457-460.
- 24) Presne C, Fakhouri F, Noel LH et al. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003; 64: 585-592.
- 25) Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambhan N, Valeri AM, Hines WH, Diagati VD. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1439-1448.
- 26) Bassilios N, Martel P, Godard V et al. Monitoring of glomerular filtration rate in lithium-treated outpatients-an ambulatory laboratory database surveillance. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 562–565.
- 27) Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord* 2006; 8: 721–739.
- 28) Ng F, Oomen KM, Wilting I et al. The International Society for Bipolar Disorder (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disorder* 2009; 11: 559-595.
- 29) Morriss R, Benjamin B. Lithium and eGFR: a new routinely available tool for the prevention of chronic kidney disease. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 93-95.
- 30) Kripalani M, Shawcross J, Reilly J, Main J. Lithium and chronic kidney disease. *BMJ* 2009;3: 339:b2452. doi: 10.1136/bmj.b2452.
- 31) Kibirige D, Luzinda K, Ssekitoleko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Research* 2013; 6:3.
- 32) Bocchetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2006; 2:23 doi:10.1186/1745-0179-2-23.
- 33) Bocchetta A, Cocco F, Velluzzi F, Del Zompo M, Mariotti S, Loviselli A. Fifteen-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Endocrinol Invest* 2007; 30 (5): 363-366.
- 34) Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 336-339.
- 35) Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
- 36) Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res* 2011;2011:306367. doi: 10.4061/2011/306367.

- 37) Vincent A, Baruch P, Vincent P. Early onset of lithium-associated hypothyroidism. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 1993; 18: 74-77.
- 38) Berens SC, Bernstei RS, Robbins J, Wolf J. Antithyroid effects of lithium. *J Clin Invest* 1970; 49: 1357-67.
- 39) Burrow GN, Burke WR, Himmelho JM, Spencer RP, Hershman JM. Effect of lithium on thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32: 647-652.
- 40) Lazarus J. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 723-733.
- 41) Lazarus J. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998; 8: 909-913.
- 42) Silverstone T. Is lithium still the maintenance treatment of choice for bipolar disorder? *CNS Drugs* 2000; 14: 81-94.
- 43) Frye MA, Yatham L, Ketter TA et al. Depressive relapse during lithium treatment associated with increased serum thyroid-stimulating hormone: results from two placebo-controlled bipolar I maintenance studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120(1): 10-13.
- 44) Freeman MP, Freeman SA. Lithium: clinical consideration in internal medicine. *American Journal of Medicine* 2006; 119: 478-481.
- 45) Souza FGM, Mander AJ, Foggo M, Dick H, Shearing CH, Goodwin GM. The effects of lithium discontinuation and the non-effect of oral inositol upon thyroid-hormones and cortisol in patients with bipolar disorder. *J Affect Dis* 1991; 22: 165-170.
- 46) Schou M, Amdisen A, Eskjaer J, Jensen S, Olsen T. Occurrence of goiter during lithium treatment. *Br Med J* 1968; 21 (3): 710- 713.
- 47) Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Del Zompo M, Loviselli A. A ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:594-598.
- 48) Rosser R. Thyrotoxicosis and lithium. *Br J Psychiatry* 1976; 128: 61-66.
- 49) Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE. Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clin Endocrinol* 1994; 40:759-764.
- 50) Kirov G. Thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord* 1998; 50: 33-40.
- 51) Kirov G, Tredget J, John R, Owen MJ, Lazarus JH. A cross-sectional and prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord* 2005; 87: 313-317.
- 52) Bandyopadhyay D, Nielsen C. Lithium-induced hyperthyroidism, thyrotoxicosis and mania: a case report. *Q J Med* 2012; 105:83- 85.
- 53) Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996; 240: 357-365.
- 54) Christensson T, Hellstrom K, Wengle B, Alveryd A, Wikland B. Prevalence of hypercalcemia in a health screening in Stockholm. *Acta Med Scand* 1976; 200: 131-137.
- 55) Nordenstrom J, Elvius M, Bagedahl-Strindlund M, Zhao B, Topping O. Biochemical hyperparathyroidism and bone mineral status in patients treated long-term with lithium. *Metabolism* 1994; 43: 1563-1567.
- 56) Kallner G, Petterson V. Renal, thyroid and parathyroid function during lithium treatment: laboratory tests in 207 people treated for 1-30 years. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91: 48-51.
- 57) Seely EW, Moore TJ, LeBoff MS, Brown EM. A single dose of lithium carbonate acutely elevates intact parathyroid hormone levels in humans. *Acta Endocrinol* 1989; 121: 174-176.

- 58) Saunders BD, Saunders EFH, Gauger PG. Lithium Therapy and Hyperparathyroidism: An Evidence-Based Assessment. *World J Surg* 2009; 33:2314-2323.
- 59) Shen FH, Sherrard DJ. Lithium-induced hyperparathyroidism: an alteration of the “set-point”. *Ann Intern Med* 1982; 96: 63-65.
- 60) Mak TWL, Shek CC, Chow CC, Wing YK, Lee S. Effects of lithium therapy on bone mineral metabolism: a two-year prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3857-3859.
- 61) Toffaletti J. Increase in dialyzable calcium associated with therapy with lithium 1979; 25: 1806-1809.
- 62) Palmer M, Jakobsson S, Akerstrom G, Ljunghall S. Prevalence of hypercalcaemia in a health survey; a 14-year follow-up study of serum calcium values. *Europ J Clin Invest* 1988; 18: 39-46.
- 63) Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 317-323.
- 64) Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clinical Biochemistry* 2012; 45: 954-963.
- 65) Wolf ME, Moffat M, Mosnaim J, Dempsey S. Lithium therapy, hypercalcemia, and hyperparathyroidism. *Am J Ther* 1997; 4(9-10): 323-325.
- 66) Palmer M, Bergstrom R, Akerstrom G et al. Survival and renal function in untreated hypercalcemia population-based cohort study with 14 years of follow-up. *Lancet* 1987; 1: 59-62.
- 67) Khandwala HM, Van Uum S. Reversible hypercalcemia and hyperparathyroidism associated with lithium therapy: case report and review of literature. *Endocr Pract* 2006; 12: 54–58.
- 68) Vestergaard P, Amdisen A, Schou M. Clinically Significant Side-Effects of Lithium Treatment - A Survey of 237 Patients in Long-Term Treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1980; 62:193-200.
- 69) Chan HL, Wing Y, Su R, Van Krevel C, Lee S. A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *J Affect Disord* 2000; 57: 107- 113.
- 70) Sarantidis D, Waters BA. A review and controlled-study of cutaneous conditions associated with lithium-carbonate. *Br J Psychiatry* 1983;143:42-50
- 71) Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 432-441.
- 72) Yeung CK and Chan HHL. Cutaneous side effects of lithium: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 3-8.
- 73) McCreadie RG, Morrison DP. The impact of lithium in South-west Scotland. I. Demographic and clinical findings. *British Journal of Psychiatry*. 1985;146:70-74.
- 74) Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al. for the Divalproex Maintenance Study Group. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 481-89.
- 75) Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2152-2161.
- 76) Naldi L. Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004; 3: 121- 128.
- 77) Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001; 15: 16-17.
- 78) Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Lithium, Antipsychotics, and risk of Psoriasis. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 134- 140.

- 79) Basavaraj KH, Navya NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *International Journal of Dermatology* 2010; 49: 1351-1361.
- 80) Jafferany M. Lithium and Psoriasis: What Primary Care and Family Physicians Should know. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10: 435-439
- 81) Hampton PJ, Jans R, Flockhart RJ, Parker G, Reynolds NJ. Lithium regulates keratinocyte proliferation via glycogen synthase kinase 3 and NFAT2 (Nuclear Factor of Activated T Cells 2). *J Cell Physiol* 2012; 227: 1529-1537.

Tabella 1. Parametri di laboratorio da valutare prima di iniziare il trattamento secondo le Linee Guida Internazionali

LINEE GUIDA	TIROIDE	RENE	PARATIROIDI
American Psychiatric Association (APA, 2002)	Funzionalità tiroidea	Urea, Creatinina	-
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2006)	Funzionalità tiroidea	Urea, Creatinina, Elettroliti	-
International Society for Bipolar Disorders (ISBD, 2009)	TSH	Urea, Creatinina, Elettroliti	Calcio totale
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT, 2005; 2006)	TSH	Creatinina, Elettroliti, Esame Urine	-
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders (CANMAT/ISBD, 2013)	TSH	Urea, Creatinina, Elettroliti, Esame Urine	Calcio totale

Tabella 2. Parametri di laboratorio da valutare durante il trattamento secondo le Linee Guida internazionali

LINEE GUIDA	TIROIDE	RENE	PARATIROIDI
American Psychiatric Association (APA, 2002)	Funzionalità tiroidea <u>1-2 volte per i primi 6 mesi,</u> poi <u>ogni 6-12 mesi</u>	Urea e Creatinina <u>1-2 volte per i primi 6 mesi,</u> poi <u>ogni 6-12 mesi</u>	-
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2006)	Funzionalità tiroidea <u>ogni 6 mesi</u>	Urea, Creatinina <u>ogni 6 mesi</u>	-
International Society for Bipolar Disorders (ISBD, 2009)	TSH <u>dopo 6 mesi,</u> poi <u>annualmente</u>	Urea, Creatinina <u>ogni 3-6 mesi</u>	Calcio totale <u>dopo 6 mesi,</u> poi <u>annualmente</u>
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT, 2005; 2006)	TSH <u>annualmente</u>	Urea, Creatinina <u>annualmente</u>	-
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders (CANMAT/ISBD, 2013)	TSH <u>dopo 6 mesi,</u> poi <u>annualmente</u>	Urea, Creatinina, Elettroliti <u>ogni 3-6 mesi</u>	Calcio totale <u>dopo 6 mesi,</u> poi <u>annualmente</u>