

Παθοφυσιολογία της νεφροτοξικότητας από λίθιο

Κυζιρίδης Θεοχάρης

Ψυχίατρος, Επιμελητής Β'ΕΣΥ, Γ' Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

DOI: 10.5281/zenodo.1439149

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρότι ανακαλύφθηκαν το 1800, η ιστορία των αλάτων λιθίου στην ψυχιατρική ξεκίνησε ουσιαστικά το 1949. Το λίθιο έχει αποδειχθεί εξόχως αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση των ασθενών με συναισθηματικές διαταραχές: προλαμβάνει την αυτοκτονία και τις υποτροπές της διπολικής διαταραχής ενώ έχει χρησιμότητα και ως επικουρική θεραπεία στη μονοπολική κατάθλιψη.

Παρά την αναμφισβήτητη αξία του χρησιμοποιείται όλο και λιγότερο συχνά στην κλινική πράξη. Δύο από τους λόγους που συμβαίνει αυτό είναι ο στενός θεραπευτικός του δείκτης και η νεφροτοξικότητά του.

Η νεφροτοξική δράση του λιθίου άρχισε να απασχολεί έντονα τους επιστήμονες εδώ και 40 χρόνια περίπου. Σήμερα, είναι τεκμηριωμένο ότι το λίθιο μπορεί να προκαλέσει, με φθίνουσα σειρά συχνότητας, νεφρογενή άπιοιο διαβήτη, χρόνια νεφρική νόσο και νεφρωσικό σύνδρομο. Για τη δεύτερη, είναι πιθανό οι ασθενείς να χρειαστούν αιμοκάθαρση ακόμη και αν διακοπεί η χορήγηση του λιθίου. Δεν είναι απόλυτα τεκμηριωμένη η σχέση μεταξύ αγωγής με λίθιο και εμφάνισης όγκων του νεφρού.

Οι μοριακοί και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της τοξικής δράσης του λιθίου στον νεφρό είναι εν μέρει αποσαφηνισμένοι. Η γνώση των παραπάνω βοηθά στην αύξηση της φαρμακοεπαγρύπνησης του κλινικού ψυχιάτρου ώστε να είναι σε θέση, με την κλινική εξέταση και τις εργαστηριακές δοκιμασίες, να ανιχνεύει έγκαιρα ή να προλαμβάνει νεφρικά προβλήματα και να τα αντιμετωπίζει με τη συνεργασία νεφρολόγου.

Λέξεις Κλειδιά: Λίθιο, νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, νεφρογενής άπιοιος διαβήτης, νεφροτοξικότητα, χρόνια νεφρική νόσος από λίθιο

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Κυζιρίδης Θεοχάρης, Αρήτης 6, 56123 Αμπελόκηποι Θεσσαλονίκης, Τηλ. 6999154785, E-mail: theocharis_kyziridis@yahoo.gr

Rostrum of Asclepius® - "To Vima tou Asklipiou" Journal

Volume 17, Issue 4 (October – December 2018)

SPECIAL ARTICLE

Pathophysiology of lithium-induced nephrotoxicity

Kyziridis Theocharis

Consultant Psychiatrist, 3rd Department of Psychiatry, ATh, AHEPA University Hospital of Thessaloniki

DOI: 10.5281/zenodo.1439149

ABSTRACT

Despite having been discovered in 1800, the contemporary history of lithium salts in psychiatry began only in 1949. Lithium has proved to be a very effective treatment for patients with affective disorders. It can prevent both suicide and relapse in patients with bipolar disorder and is also effective as adjunctive treatment in unipolar depression.

In spite of its well-known efficacy though, lithium is being used in clinical practice less often nowadays. Two of the reasons for this phenomenon are its narrow therapeutic index and its nephrotoxicity.

The toxic effects of lithium in renal function began to trouble scientists approximately 40 years ago. Today, it is well documented that lithium can cause, in decreasing order of frequency, nephrogenic diabetes insipidus, chronic kidney disease and nephrotic syndrome. Unfortunately, chronic kidney disease may eventually lead to renal dialysis even if lithium administration is stopped. The relation between lithium treatment and manifestation of renal tumors has not been proved yet.

The molecular and pathophysiological mechanisms of lithium-induced toxic renal effects are partially elucidated. Their knowledge increases the pharmacovigilance of clinical psychiatrist so as to use clinical examination and laboratory tests to properly detect or prevent renal side-effects and treat them in co-operation with nephrologists.

Keywords: Lithium, lithium-induced chronic kidney disease, nephrogenic diabetes insipidus, renal side-effects, renal toxicity.

Corresponding author: Theocharis Kyziridis, 6 Aritis street, 56123 Ambelokipoi Thessaloniki, Tel. 6999154785, E-mail: theocharis_kyziridis@yahoo.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το λίθιο είναι μεταλλικό στοιχείο με ατομικό αριθμό 3 και έχει πάρει το όνομά του από την ελληνική λέξη λίθος. Στη φύση απαντάται ελεύθερο αλλά σε διάφορες ενώσεις βρίσκεται ως μονοσθενές κατιόν. Παρά το ότι φαίνεται να μην εξυπηρετεί κάποια ζωτική βιολογική λειτουργία ή να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στη φυσιολογία ζώων ή φυτών, διατροφικές μελέτες σε θηλαστικά δείχνουν ότι είναι σημαντικό στοιχείο για την υγεία.¹ Η λήψη του με το νερό ή τη διατροφή έχει σημασία για τη σωματική και ψυχική υγεία των ανθρώπων. Ζώα που δεν λαμβάνουν λίθιο με τη διατροφή τους παρουσιάζουν υψηλότερη θνησιμότητα, χρόνια φλεγμονή και διαταραχές στην αναπαραγωγή και στη συμπεριφορά.²

Το λίθιο ανακαλύφθηκε το 1800 από Βραζιλιάνο χημικό στο ορυχείο (εξ ου και το όνομά του) ενός Σουηδικού νησιού¹ και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στην ιατρική για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας το 1858.³ Οι μεγάλες από του στόματος δόσεις αλάτων λιθίου, που δίνονταν τον 19^ο αιώνα σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα για να διαλύσουν τα άλατα ουρικού οξέος, αποδείχθηκαν τοξικές.⁴ Λόγω της τοξικότητάς τους, η πώλησή τους σταμάτησε το 1949⁴ καθώς το FDA τα απέσυρε από την κυκλοφορία.⁵

Τα υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος είχαν συσχετιστεί με διάφορες ψυχιατρικές

διαταραχές και έτσι το λίθιο χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση της μανίας από τους Lange και Hammond.⁶ Η σύγχρονη ιστορία του ξεκίνησε το 1949 όταν ο Αυστραλός ψυχίατρος John Cade χορήγησε δι' ενέσεως άλατα λιθίου σε τρωκτικά και παρατήρησε ότι είχαν κατευναστικές ιδιότητες. Κατόπιν, ο ίδιος χορήγησε άλατα λιθίου για την αντιμετώπιση της μανίας σε χρόνιους ασθενείς.⁷

Το λίθιο αποτελεί μία από τις πιο αποτελεσματικές θεραπείες για τη μακροχρόνια αντιμετώπιση συναισθηματικών διαταραχών,⁸ οι οποίες επηρεάζουν εκατοντάδες εκατομμύρια ανθρώπους σε παγκόσμιο επίπεδο. Για παράδειγμα, η μονοπολική κατάθλιψη αποτελεί την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στις αναπτυγμένες χώρες.⁹

Το λίθιο είναι φάρμακο που χρησιμοποιείται ευρέως στο εξωτερικό αλλά όχι συχνά στη χώρα μας σήμερα. Έχει φανεί ότι είναι αποτελεσματικό στην προστασία έναντι κατάθλιψης και μανίας αλλά και στην ελάττωση του κινδύνου αυτοκτονίας.¹⁰⁻¹² Ίσως είναι το μοναδικό φάρμακο 1^{ης} γραμμής για τη μακροχρόνια θεραπευτική αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής ενώ θεωρείται και 1^{ης} γραμμής θεραπεία ως ενίσχυση στην αντικαταθλιπτική αγωγή ασθενών με μονοπολική κατάθλιψη.¹

Λίθιο και νεφρός

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του λιθίου στην αντιμετώπιση των ασθενών με συναισθηματικές διαταραχές δεν είναι απόλυτα γνωστός.³ Η συγκέντρωσή του στον ορό εξαρτάται από την καθημερινή του πρόσληψη και τη νεφρική του απέκκριση (κάθαρση). Η κάθαρσή του ποικίλλει αναλογικά με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (συνήθως 20-30% αυτού). Η μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης οδηγεί σε μεταβολή της κάθαρσης του λιθίου. Αυτό συμβαίνει κατά την ενεργοποίηση μηχανισμών που οδηγούν σε κατακράτηση ή σημαντική αποβολή νατρίου ή σε επαγωγή της επαναρρόφησης του λιθίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Διάφοροι παράγοντες μπορεί να αυξήσουν ή να ελαττώσουν τη νεφρική του απέκκριση (πίνακες 1 και 2).¹³

Το λίθιο έχει παρόμοιο μέγεθος και φορτίο με το νάτριο, κατά συνέπεια η νεφρική τους διήθηση και η επαναρρόφησή τους μοιάζουν. Έτσι, το λίθιο διηθείται ελεύθερα στο νεφρικό σπείραμα και κατά ένα μεγάλο μέρος επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο,¹⁴ μέσω του επιθηλιακού διαύλου νατρίου,⁵ όπου λαμβάνει χώρα και επαναρρόφηση νατρίου. Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, όπου μπορεί να συμβεί επαναρρόφηση νατρίου, πολύ μικρή ποσότητα λιθίου επαναρροφάται: έτσι, όταν τα επίπεδα νατρίου είναι χαμηλά

ελαττώνεται η κάθαρση του λιθίου και, κατά συνέπεια, τα επίπεδά του αυξάνονται.¹⁵

Η επαναρρόφηση του λιθίου γίνεται μέσω διακυτταρικών και, σε μεγαλύτερο βαθμό, παρακυτταρικών οδών. Οι πρωτεΐνες-μεταφορείς του λιθίου στο εγγύς επιθήλιο δεν έχουν ταυτοποιηθεί πλήρως αλλά εικάζεται ότι η πρόσληψη του λιθίου στη βασική πλευρά του κυττάρου γίνεται από τον ανταλλάκτη Na^+/H^+ (NHE3) που είναι υπεύθυνος για το μεγαλύτερο μέρος της πρόσληψης νατρίου στον αυλό.¹⁶ Ένα μικρό ποσοστό (όχι πάνω από 10%) επαναρροφάται στην αγκύλη του Henle.¹⁷ Αυτή η διαδικασία διαμεσολαβείται από παρακυτταρική οδό καθοδηγούμενη από διεπιθηλιακή διαφορά τάσεως που οφείλεται σε ρεύμα ιόντων K^+ .¹⁸

Μία βασική βιοχημική δράση του λιθίου στον νεφρό είναι ο ανταγωνισμός με το μαγνήσιο, κάτι που οδηγεί σε αναστολή της δράσης των εξαρτώμενων από το μαγνήσιο G πρωτεϊνών που ενεργοποιούν την ευαίσθητη στη βασοπρεσσίνη αδενυλική κυκλάση.¹⁹ Η νεφρική αδενυλική κυκλάση, που διεγείρεται από τη βασοπρεσσίνη, μετατρέπει την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) σε κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP). Η τελευταία, με τη σειρά της, διαμεσολαβεί την απόκριση της βασοπρεσσίνης σε κυτταρικό επίπεδο. Η αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης από το λίθιο οδηγεί συνακόλουθα

σε ελάττωση του κυκλικού AMP και της απόκρισης στη βασοπρεσίνη.¹⁵

Λίθιο και νεφροτοξικότητα

Τα φάρμακα είναι συχνά αίτια πρόκλησης νεφρικής βλάβης καθώς έχουν τη δυνατότητα να καταστρέφουν τα κύτταρα σε όλα τα διαμερίσματα του νεφρού. Η νεφροτοξικότητα συνήθως προκαλεί διάμεση ή σωληναριακή βλάβη, συχνότερα συνδυασμένη διαμεσο-σωληναριακή, και, λιγότερο συχνά, σπειραματική βλάβη.²⁰

Ένα σοβαρό μειονέκτημα του λιθίου είναι η εκδήλωση σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών που αφορούν τη νεφρική λειτουργία, τόσο βραχυπρόθεσμα (μήνες ως έτη με πρόκληση νεφρογενούς άποιου διαβήτη) όσο και μακροπρόθεσμα (αύξηση πιθανότητας εκδήλωσης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου μετά από δεκαετίες χρήσης) (πίνακας 3).²¹

Το ερώτημα της νεφροτοξικότητας του λιθίου ξεκίνησε να απασχολεί την επιστημονική κοινότητα το 1977 μετά από παθολογοανατομικές μελέτες νεφρών ενός μικρού δείγματος ασθενών οι οποίοι βρίσκονταν υπό αγωγή με λίθιο.²² Η νεφροτοξικότητα από λίθιο μπορεί να διαιρεθεί σε τρεις κύριες κατηγορίες: νεφρογενής άποιος διαβήτης, οξεία τοξίκωση και χρόνια νεφρική νόσος.²³

Ο νεφρογενής άποιος διαβήτης είναι η πιο συχνή νεφρική ανεπιθύμητη ενέργεια της

θεραπείας με λίθιο και επηρεάζει ως και 40% των ασθενών.⁵ Κλινικά χαρακτηρίζεται από πολυδιψία και πολουρία (>3 lt/24 h) λόγω ελλείμματος στη συμπτυκνωτική ικανότητα των ούρων κάτι που είναι δυνατό να οδηγήσει σε σημαντική υπο-ογκαιμία.²³

Μέσα σε ημέρες ως εβδομάδες μετά την έναρξη της χορήγησης λιθίου, σε δόσεις που χρησιμοποιούνται στην κλινική ψυχιατρική, σχεδόν οι μισοί ασθενείς παρουσιάζουν κάποιου βαθμού πολουρία και το 15-20% από αυτούς θα εκδηλώσουν τελικά νεφρογενή άποιο διαβήτη.²⁴ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι αρχικά λειτουργική και αναστρέψιμη, αργότερα όμως εμφανίζονται δομικές και μη αναστρέψιμες βλάβες. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή της θεωρούνται η διάρκεια της θεραπείας, τα υψηλότερα επίπεδα λιθίου στον ορό του αίματος, τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια τοξίκωσης και η ταυτόχρονη λήψη άλλων ψυχοτρόπων φαρμάκων, ιδιαίτερα αντιψυχωτικών.^{22,25}

Στον μυελό των νεφρών πειραματόζωων έχει φανεί ότι η χορήγηση λιθίου για 25 ημέρες προκαλεί σοβαρή διούρηση ύδατος με σημαντική προς τα κάτω ρύθμιση της έκφρασης του υδατικού διαύλου της ακουαπορίνης 2. Αυτές οι μεταβολές υπεστράφησαν εν μέρει μόνο από τη διακοπή της θεραπείας, τη στέρηση ύδατος ή τη χορήγηση συνθετικής βασοπρεσίνης.⁵

Εκτός από τις επιδράσεις του στο ισοζύγιο ύδατος, το λίθιο μπορεί να έχει κάποιες άλλες, μικρότερης κλινικής σημασίας, επιδράσεις, όπως η ήπια, ατελής οξέωση των άπω εσπειραμένων σωληναρίων σε ασθενείς με ή χωρίς ελαττωμένη ωσμωτικότητα ούρων.²² Πρόκειται για υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση που πιστεύεται ότι προκαλείται με κάποιον από τους ακόλουθους μηχανισμούς: ελαττωμένη έκθεση ιόντων στα αθροιστικά σωληνάκια, υπερβολική προς τα πίσω διάχυση ισοδυναμών οξέων ή συνδυασμός αμφοτέρων.⁵

Η τοξίκωση από λίθιο είναι αποτέλεσμα υπερδοσολογίας σε ασθενείς που λαμβάνουν λίθιο είτε σε χρόνια βάση ή για πρώτη φορά. Κλινικά μπορούν να υπάρχουν διαταραχές στο επίπεδο συνειδήσεως και οξεία ολιγουρική νεφρική ανεπάρκεια.²³

Τέλος, η χρόνια νεφρική νόσος από λίθιο είναι χρόνια διαμεσο-σωληναριακή νεφροπάθεια που χαρακτηρίζεται από βραδεία έναρξη νεφρικής ανεπάρκειας χωρίς ή με μικρού βαθμού πρωτεϊνουρία.²³ Σήμερα, είναι επαρκώς τεκμηριωμένο από κλινικές, παθολογοανατομικές και επιδημιολογικές μελέτες ότι είναι υπαρκτός ο κίνδυνος χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς που λαμβάνουν λίθιο και συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο για μεγάλο διάστημα (πάνω από 10-20 έτη), αν και περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ενωρίτερα.⁵ Αυτοί οι ασθενείς θα καταλήξουν

να χρειαστούν τελικά αιμοκάθαρση και/ή μεταμόσχευση ακόμη και αν σταματήσει ενδιάμεσα η λήψη λιθίου, καθώς εικάζεται ότι η προοδευτική νεφρική βλάβη συνεχίζεται ακόμη και μετά τη διακοπή του φαρμάκου.²⁵

Βιοψίες νεφρών σε αυτούς τους ασθενείς δείχνουν διάμεση ίνωση, σωληναριακή ατροφία και επίκτητη κυστική νόσο. Οι δύο πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι τα προηγούμενα επεισόδια τοξίκωσης και η χρονική διάρκεια λήψης του φαρμάκου.¹

Πλην των παραπάνω, λιγότερα είναι γνωστά για την πιθανή τοξική δράση του λιθίου στο νεφρικό σπείραμα. Έχουν καταγραφεί περιπτώσεις ασθενών με νεφρωσικό σύνδρομο και ελάχιστες βλάβες στη νεφρική βιοψία κάποιες εκ των οποίων υποχώρησαν με τη διακοπή του λιθίου για να ξαναεμφανιστούν με την επανέναρξη του φαρμάκου.^{26,27}

Παλαιότερα, υπήρχε η πίστη ότι η θεραπεία με λίθιο αφενός δεν συσχετιζόταν με σημαντική ελάττωση στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης, και ότι ακόμα και όταν συνέβαινε κάτι τέτοιο η έκπτωση ήταν μικρού βαθμού και άνευ ιδιαίτερης κλινικής σημασίας, αφετέρου η φύση της προκαλούμενης βλάβης ήταν μη προοδευτική.²²

Όλες οι μελέτες κατά τις οποίες έχει εξεταστεί παθολογοανατομικά η νεφρική μορφολογία σε ασθενείς υπό αγωγή με λίθιο έχουν καταλήξει ουσιαστικά στα ίδια ευρήματα:

εστιακή ατροφία των νεφρώνων και χρόνια διάμεσο-σωληναριακή ίνωση με τα σπειράματα να παραμένουν σχετικά ελεύθερα μορφολογικών βλαβών,²⁵ αν και αρκετοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν εστιακή και τμηματική ή/και καθολική σπειραματοσκλήρυνση πέραν του αναμενομένου για την ηλικία τους. Επιπλέον, μπορεί να παρατηρηθούν μικροκύστεις στη φλοιώδη και στη μυελώδη μοίρα του νεφρού ή σωληναριακή διάταση στα άπω εσπειραμένα και στα αθροιστικά σωληνάκια.²⁸

Το κατά πόσο οι προαναφερθείσες βλάβες της διάμεσης ίνωσης μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά σε τοξική δράση του λιθίου δεν είναι επακριβώς γνωστό καθώς έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς με ψυχιατρικά νοσήματα που δεν ελάμβαναν λίθιο.²²

Επιπλέον, από κάποιους υποστηρίζεται ότι η χρόνια χρήση του λιθίου σχετίζεται και με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συμπαγών νεφρικών όγκων αλλά υπάρχουν πολλές διαφωνίες γύρω από αυτό το θέμα.²¹ Τελικά, μέχρι σήμερα, το ερώτημα της σχέσης μεταξύ χρόνιας νεφρικής νόσου, απότοκης θεραπείας με λίθιο, και ανάπτυξης όγκων του νεφρού, τόσο καλοήθων όσο και κακοήθων, εξακολουθεί να παραμένει αναπάντητο με τα ευρήματα να είναι μάλλον αντικρουόμενα και να συντείνουν, ως επί το πλείστον, στο ότι ο απόλυτος κίνδυνος είναι μικρός.^{29,30}

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

1. Νεφρογενής άποιος διαβήτης: προσβάλλονται τα άπω εσπειραμένα και τα αθροιστικά σωληνάκια. Υπάρχει ελαττωμένη πρόσληψη ύδατος λόγω προς τα κάτω ρύθμισης της ακουαπορίνης-2 (ενός διαύλου ύδατος η λειτουργία του οποίου ρυθμίζεται από τη βασοπρεσίνη) και απώλειας των βασικών κυττάρων.³¹⁻³³ Άλλος μηχανισμός που μπορεί να ευθύνεται είναι η διαμεσολαβούμενη από τους επιθηλιακούς διαύλους νατρίου εισροή του λιθίου στα βασικά κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου.²⁴ Η παθοφυσιολογία της επαγόμενης από λίθιο νατριούρησης δεν είναι πλήρως κατανοητή.⁵
2. Κυτταρική αναδιαμόρφωση που χαρακτηρίζεται από αύξηση των διάμεσων έναντι των βασικών κυττάρων: προσβάλλονται τα άπω εσπειραμένα και τα αθροιστικά σωληνάκια με μηχανισμό όχι καλά κατανοητό. Πιθανώς να αποτελεί συνέπεια της επαγόμενης από λίθιο μεταβολικής οξέωσης και της G2 αναστολής των βασικών κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων.³¹⁻³³
3. Διάμεση ίνωση: προσβάλλει όλο τον νεφρό με άγνωστο μηχανισμό. Πιθανώς πρόκειται για αποτέλεσμα παρατεταμένης σηματοδοτικής οδού Wnt.^{23,34,35} Η οξεία διάμεση νεφρίτιδα χαρακτηρίζεται

- παθολογοανατομικά από οίδημα, διάμεση και σωληναριακή φλεγμονή.²⁰
4. Σωληναριακή ατροφία: προσβάλλει κυρίως το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο με μηχανισμό που δεν είναι πλήρως γνωστός αλλά συχνά συνδέεται με τη διάμεση ίνωση σε διάφορα νεφρικά νοσήματα (σωληναριακή ατροφία της διάμεσης ίνωσης).^{23,34,35}
5. Σωληναριακή διάταση: προσβάλλει κυρίως τα αθροιστικά σωληνάκια με μηχανισμό μη πλήρως γνωστό, που πιθανώς οφείλεται στην αυξημένη κυτταρική υπερπλασία.^{23,36}
6. Δημιουργία μικροκύστεων στα άπω εσπειραμένα και στα αθροιστικά σωληνάκια με μηχανισμό μη πλήρως γνωστό, που πιθανώς οφείλεται σε αυξημένη κυτταρική υπερπλασία.^{23,36}
7. Σπειραματοσκλήρυνση, με μηχανισμό άγνωστο. Πιθανώς οφείλεται σε προοδευτική νεφρική βλάβη.²³

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η νεφροτοξικότητα του λιθίου εκδηλώνεται συνήθως μετά από μακροχρόνια θεραπεία με αυτό το φάρμακο. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς θα εκδηλώσουν νεφρογενή άπιοιο διαβήτη ενώ μία μειοψηφία θα εμφανίσουν χρόνια νεφρική νόσο, κατά κανόνα μετά από πολλά χρόνια.

Παρά το γεγονός ότι ο νεφρογενής άπιοιος διαβήτης αποτελεί κατά πολύ συχνότερο

κλινικό σύνδρομο, αυτό που προκαλεί ανησυχία είναι η σχέση της χρόνιας αγωγής με λίθιο με την εκδήλωση χρόνιας νεφρικής νόσου. Αρκετοί από τους ασθενείς που θα εμφανίσουν την τελευταία ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να χρειαστούν αιμοκάθαρση, ακόμη και αν διακοπεί η αγωγή με το φάρμακο.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους προκαλείται η νεφροτοξικότητα από λίθιο είναι σε σημαντικό βαθμό κατανοητοί αλλά όχι πλήρως αποσαφηνισμένοι. Σε κάθε περίπτωση, αυτό που ενδιαφέρει τον κλινικό ψυχίατρο που έχει την ευθύνη της παρακολούθησης και τους νοσηλευτές που έχουν την ευθύνη της νοσηλευτικής φροντίδας των ασθενών που λαμβάνουν λίθιο είναι:

- Η γνώση ότι το λίθιο είναι νεφροτοξικό φάρμακο και αυτή η τοξική δράση εκδηλώνεται με διάφορους μηχανισμούς στα πλαίσια συγκεκριμένων κλινικών συνδρόμων.
- Η σημασία της επαγρύπνησης κατά την παρακολούθηση αυτών των ασθενών για κλινικά συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα δηλωτικά έκπτωσης νεφρικής λειτουργίας: σε αυτά τα πλαίσια, ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας ανά διαστήματα είναι υποχρεωτικός.
- Η σημασία της κλινικής συνεργασίας με νεφρολόγο ώστε να γίνει εφικτή πιο εύκολα η έγκαιρη διάγνωση, η πρόληψη



και η αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών από τη νεφρική λειτουργία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bauer M & Gitlin M. The essential guide to lithium treatment. Springer 2016.
2. Schrauzer GN. Lithium: Occurrence, dietary intakes, nutritional essentiality. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 14–21.
3. Ward ME, Musa MN, Bailey LG. Clinical pharmacokinetics of lithium. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 280-285.
4. Marmol F. Lithium: bipolar disorder and neurodegenerative diseases possible cellular mechanisms of the therapeutic effects of lithium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1761–1771.
5. Grünfeld JP & Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 270–276.
6. Mitchell PB & Hadzi-Pavlovic D. Lithium treatment for bipolar disorder. *Bull World Health Org* 2000; 78: 515–517.
7. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 2: 349–352.
8. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2007; 9: 394–412.
9. WHO. Global Burden of Disease 2013. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_part4.Pdf
10. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f3646.
11. Geddes J. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 217–222.
12. Miura T, Noma H, Furukawa TA. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014; 1: 351–359.
13. Schou M & Kampf D. Lithium and the kidneys. In: Bauer M, Grof P, Muller-Oerlinghausen B (editors). *Lithium in Neuropsychiatry. The Comprehensive Guide*. Informa Healthcare, 2006. Pages 251-258.
14. Thomsen K. Lithium clearance: A new method for determining proximal and distal tubular reabsorption of sodium and water. *Nephron* 1984; 37: 217–223.

15. Reisberg B & Gershon S. Side effects associated with lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 879-887.
16. Palmer LG & Schnermann J. Integrated control of Na transport along the nephron. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 676–687.
17. Boer WH, Fransen R, Shirley DG, Walter SJ, Boer P, Koomans HA. Evaluation of the lithium clearance method: Direct analysis of tubular lithium handling by micropuncture. *Kidney Int* 1995; 47: 1023–1030.
18. Atherton JC, Doyle A, Gee A, Green R, Gingell S, Nicholls F et al. Lithium clearance: Modification by the loop of Henle in man. *J Physiol* 1991; 437: 377–391.
19. Timmer RT & Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 666–674.
20. Paueksakon P & Fogo AB. Drug-induced nephropathies. *Histopathology* 2017; 70: 94-108.
21. Alsady M, Baumgarten R, Deen PMT, de Groot T. Lithium in the kidney: Friend and foe? *J Am Soc Nephrol* 2015; 27: 1-9.
22. Gitlin M. Lithium and the kidney. An updated review. *Drug Safety* 1999; 20 (3): 231-243.
23. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D’Agati VD. Lithium nephrotoxicity: A progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1439–1448.
24. Gong R, Wang P, Dworkin L. What we need to know about the effect of lithium on the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 311: F1168-F1171.
25. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord* 2016; 4: 27.
26. Tamm VKK, Green J, Schwieger J, Cohen AH. Nephrotic syndrome and renal insufficiency associated with lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 715–720.
27. Gill DS, Chetri M, Milne JR. Nephrotic syndrome associated with lithium therapy. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1318-1319.
28. Fogo AB, Lusco MA, Andeen NK, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of renal pathology: lithium nephrotoxicity*. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(1): e1-e2.
29. Zaiden M, Stucker F, Stengel B, Vasiliu V, Hummel A, Landis P et al. Increased risk of solid renal tumors in lithium-treated patients. *Kidney Int* 2014; 86: 184–190.
30. Kessing LV, Gerds TA, Feldt-Rasmussen B, Andersen PK, Licht RW. Lithium and renal and upper urinary tract tumors – results from a nationwide population-based study. *Bipolar Disord* 2015; 17(8): 805–813.



31. Christensen BM, Marples D, Kim YH, Wang W, Frøkiaer J, Nielsen S. Changes in cellular composition of kidney collecting duct cells in rats with lithium-induced NDI. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: C952–C964.
32. Christensen BM, Kim YH, Kwon TH, Nielsen S. Lithium treatment induces a marked proliferation of primarily principal cells in rat kidney inner medullary collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F39–F48.
33. de Groot T, Alsady M, Jaklofsky M, Otte-Höller I, Baumgarten R, Giles RH et al. Lithium causes G2 arrest of renal principal cells. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 501–510.
34. Presne C, Fakhouri F, Noël LH, Stengel B, Even C, Kreis H et al. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003; 64: 585–592.
35. Walker RJ, Leader JP, Bedford JJ, Gobe G, Davis G, Vos FE et al. Chronic interstitial fibrosis in the rat kidney induced by long-term (6-mo) exposure to lithium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304: F300–F307.
36. Kjaersgaard G, Madsen K, Marcussen N, Jensen BL. Lithium induces microcysts and polyuria in adolescent rat kidney independent of cyclooxygenase-2. *Physiol Rep* 2014; 2: e00202.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1. Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τη νεφρική απέκκριση του λιθίου ¹³	
Κύηση	↑ ρυθμού σπειραματικής διήθησης
Νιφεδιπίνη	↑+ σπειραματικής διάχυσης
Ισραδιπίνη	↓ επαναρρόφησης λιθίου στο εγγύς σωληνάριο
Θεοφυλλίνη	↑ σπειραματικής διάχυσης
Μεγάλες ποσότητες καφέ	↑ σπειραματικής διάχυσης

Πίνακας 2. Παράγοντες που μπορεί να ελαττώσουν τη νεφρική απέκκριση του λιθίου ¹³	
Ηλικιωμένοι ασθενείς	↓ ρυθμού σπειραματικής διήθησης
Τοξίκωση από λίθιο	↓ ρυθμού σπειραματικής διήθησης
Παρατεταμένος έμετος/διάρροια	↑ επαναρρόφησης λιθίου στο εγγύς σωληνάριο
Υψηλός πυρετός	↑ επαναρρόφησης λιθίου στο εγγύς σωληνάριο
Δίαιτα χαμηλή σε αλάτι	↑ επαναρρόφησης λιθίου στο εγγύς σωληνάριο
Οιδήματα	↑ επαναρρόφησης λιθίου στο εγγύς σωληνάριο
Διουρητικά	↑ επαναρρόφησης λιθίου στο εγγύς σωληνάριο
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη	↑ επαναρρόφησης λιθίου στο άπω σωληνάριο
Αναστολείς ΜΕΑ	↓ πίεσης σπειραματικής διάχυσης
Βήτα αποκλειστές	↓ πίεσης σπειραματικής διάχυσης
Βεραπαμίλη	↓ πίεσης σπειραματικής διάχυσης

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες του λιθίου στον νεφρό¹³

	Συχνότητα	Κλινικά ευρήματα	Μορφολογία	Θεραπεία	Πρόγνωση	Πρόληψη
Νεφρογενής άποιος διαβήτης	Συχνός	Πολυουρία Νυκτουρία Ελαττωμένη συμπτωκνωτική ικανότητα	Φυσιολογική	Ελάττωση συγκέντρωσης λιθίου, αν είναι δυνατό Αμιλορίδη Θειαζίδες ΜΣΑΦ ή δεσμοπρεσσίνη	Καλή όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία	Χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική συγκέντρωση λιθίου
Χρόνια νεφροπάθεια από λίθιο	Σπάνια	Πολυουρία Ελαττωμένη συμπτωκνωτική ικανότητα Ελαττωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης	Χρόνια διάμεση νεφροπάθεια	Διακοπή λιθίου Συμπτωματική αντιμετώπιση	Μπορεί να υπάρξει εξέλιξη σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου	Χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική συγκέντρωση λιθίου Αποφυγή τοξίκωσης από λίθιο και άλλες νεφροτοξικές ουσίες
Νεφρωσικό σύνδρομο	Πολύ σπάνιο	Οίδημα Πρωτεϊνουρία Υπερλιπιδαιμία	Ελάχιστες αλλοιώσεις ή εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση	Διακοπή λιθίου Επί επιμονής, κορτικοστεροειδή Συμπτωματική αντιμετώπιση	Καλή όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία	Άγνωστη