

Nefropatia po długotrwałej terapii litem-opis przypadku

Nephropathy after long term lithium therapy- case report

Marcin Olajossy, Ewa Bąk-Ponieważowicz, Artur Ponieważowicz

Katedra i Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Węglan litu jest powszechnie stosowany w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. W niniejszej pracy skupiliśmy się głównie na problemie nefropatii występującej u części chorych poddanych długoletniej terapii litem. Dokonany przez nas przegląd badań i metaanaliz wykazuje, iż nefrotoksyczne działanie litu najczęściej klinicznie manifestuje się nefropochodną moczówką prostą, ostrą niewydolnością nerek oraz przewlekłą niewydolnością nerek. Sugerowanymi przez nas badaniami przesiewowymi, mającymi na celu jak najwcześniejsze uchwycenie zaczynającego się zaburzenia funkcji nerek w grupie pacjentów poddanych długoterminowej terapii litem są analiza moczu (ciężar właściwy, białko), poziom kreatyniny, współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR, pomiar ciśnienia tętniczego, USG/CT nerek(obecność mikrocyst). Przedstawiony przez nas opis przypadku pokazuje, że sygnałem ostrzegawczym rozwijającej się nefropatii jest także nagły wzrost poziomu litu we krwi przy stosowaniu stałej dawki leku.

Słowa kluczowe: lit, nerki, nefropatia

Abstract

Lithium is widely used to treat bipolar disorder. The aim of the paper was to present a problem of lithium-induced nephropathy. The adverse renal effects of long term lithium therapy include nephrogenic diabetes insipidus, acute renal insufficiency and chronic renal disease. Screening test suggested to catch the beginning of renal function abnormalities in patients undergoing long-term lithium therapy are the analysis of urine (specific gravity, protein), serum creatinine, GFR, blood pressure, ultrasound / CT (renal microcysts). Our case study shows that a rapid increase of lithium level in the blood, despite use of the same dose is predictor of developing chronic kidney disease.

Key words: lithium, kidneys, nephropathy

Wprowadzenie

Zastosowanie lecznicze litu ma długą i bogatą historię. Już Galen w 200 roku naszej ery, lecząc manię zalecał kąpiele w alkalicznych wodach mineralnych, które mogły zawierać sole litu. W 1800 roku solami litu próbowano leczyć dnę moczanową, wykorzystując fakt, że kryształ kwasu moczowego są dobrze rozpuszczalne w roztworach zawierających węglan litu. U schyłku XIX w. lit okazał się być wysoce skuteczny w leczeniu zaburzeń psychicznych, których przyczyn upatrywano w zatruciu mocznikiem. W 1949 roku australijski psychiatra John Cade poinformował o skuteczności stosowania litu w leczeniu manii [1].

Jednakże dopiero wyniki długotrwałych badań zakończonych i opublikowanych w 1967r. przez Baastrup i Schou otworzyły erę leczenia profilaktycznego zaburzeń afektywnych [2].

Metaanaliza dokonana przez Geddes i wsp. w 2004r. wykazała, iż lit istotnie zmniejsza ryzyko nawrotów w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, zwłaszcza w odniesieniu do epizodów manii. Nawet do 30% pacjentów uzyskuje ustąpienie nawrotów choroby podczas

terapii litem. Chorzy ci okreśłani są jako „excellent lithium responders” i wymagają w celu utrzymania remisji długoletniego stosowania litu. Potwierdzono także zmniejszenie liczby samobójstw oraz samookaleczeń u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych litem (Cipriani i wsp.) [3]

Niestety działania uboczne litu tj: zaburzenie czynności tarczycy, nerek, zaostrzenie zmian skórnych poważnie ograniczają jego zastosowanie.

Nefrotoksyczne działanie litu

Lit zmniejsza produkcję białek kompleksu akwaporynowego i receptora hormonu antydiuretycznego podjednostek kanału sodowego jak również hamuje szlak przewodzenia zależny od cykazy adenylowej w kanałkach nerkowych [4], [5].

Efekt ten jest odpowiedzialny za upośledzenie zagęszczania moczu powszechnie obserwowanego podczas stosowania litu.

Mechanizm odpowiedzialny za przewlekłe działanie nefrotoksyczne nie jest do końca poznany. Jako inhibitor monofosfatazy inozytolu lit przyspiesza cykl komórkowy.

Tak więc, najistotniejsze znaczenie ma jego odkładanie się w nefronach dystalnych oraz kanalikach zbiorczych. [5].

Ostatnimi czasy podkreśla się również hamowanie aktywności enzymu syntetazy kinazy glikogenu (GSK-3) w komórkach nerkowych, choć działanie to w [6] odniesieniu do komórek nerwowych jest odpowiedzialne za efekt neuroprotekcyny.

Nefrotoksyczne działanie litu klinicznie manifestuje się nefropochodną moczówką prostą, ostrą niewydolnością nerek oraz przewlekłą niewydolnością nerek [5].

Odwodnienie, niska podaż sodu, tworzenie się obrzęków, przyjmowanie bardzo popularnych leków z grupy NLPZ czy środków moczopędnych takich jak furosemid, amylorid, spironolakton może prowadzić do retencji litu w organizmie oraz potęgowania toksycznego działania na miąższ nerek. [4]

Klirens litu może również ulec zmniejszeniu przy stosowaniu leków hipotensyjnych, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny, leki beta-adrenolityczne i werapamil, co związane jest ze zmniejszeniem przez nie perfuzji nerkowej [6].

Czynnikami ryzyka nefrotoksyczności są: czas ekspozycji, wiek, intoksykacja lekiem, płeć (kobiety wymagają istotnie mniejszych dawek do osiągnięcia odpowiednich stężeń we krwi). Co interesujące wyklucza się korelację z wielkością dawki dobowej, choć warta podkreślenia jest istotna przewaga stosowania litu 1xdziennie [7].

Do innych czynników ryzyka należy zaliczyć współistniejące choroby takie jak nadciśnienie, cukrzyca, nadczynność przytarczyc oraz podwyższone stężenie kwasu moczowego [6].

Uszkodzenie nerek podczas terapii litem ma charakter podstępny, niespecyficzny, długoletni oraz postępujący. Wartości ciśnienia tętniczego są zwykle prawidłowe, osad moczu bliski normy, co najwyżej z minimalną proteinurią. Obserwowany u ponad połowy chorych leczonych litem defekt zdolności zagęszczania moczu nie przejawia przez długi okres cech nerkopochodnej moczówki prostej. Pacjenci z indukowaną litem upośledzoną zdolnością zagęszczania moczu (20-54% leczonych) potrzebują zazwyczaj od kilku tygodni do kilku miesięcy, aby ją odzyskać po odstawieniu leku. Stosunkowo rzadko problem ten może utrzymywać się przez lata. To trwałe upośledzenie zagęszczania może być związane z histologicznymi zmianami nerek. Stosowanie litu jest najczęstszą przyczyną nefropochodnej moczówki prostej i dotyczy nawet 12 % chorych [5].

Badanie funkcji nerek u pacjentów przyjmujących długotrwale lit zdaje się potwierdzać obserwacje, iż dochodzi u nich stosunkowo częściej do upośledzenia zagęszczania moczu niż zaburzenia czynności kłębuszków nerkowych.[8].

Długotrwałe leczenie litem może jednak powodować przewlekłą postępującą niewydolność nerek, choć fakt ten w przeszłości był przedmiotem spornych dyskusji. Boton i wsp. oszacowali (na podstawie analizy ponad

1000 pacjentów), że 85% badanych długotrwale leczonych litem miało prawidłowe wartości przesączania kłębuszkowego (GFRs), wartości GFRs pozostałych 15% znajdowały się o więcej niż 2 odchylenia standardowe poniżej normy, jednakże bardzo niewielu chorych miało wartości GFRs poniżej 60 ml / min. [9] (10) W szwedzkim wieloośrodkowym, długoletnim badaniu (Bendz, Aurell-1994) podwyższone wartości kreatyniny we krwi stwierdzono u 4% pacjentów przyjmujących lit przez 6,5 roku, 12% przyjmujących lit przez 19 lat oraz 21% leczonych litem przez 21 lat. Według tych samych autorów długie, co najmniej 15-letnie leczenie litem było powodem wystąpienia pełnoobjawowej moczówki prostej u 10% badanych [10].

Glen S. Markovitz i wsp. określili natomiast charakterystyczne dla nefropatii litowej zmiany patomorfologiczne. Średni czas stosowania litu przez pacjentów wynosił 13,6 lat. Wszyscy chorzy objęci badaniem wykazywali cechy niewydolności nerek z średnią wartością kreatyniny wynoszącą 2,8 mg/dl. U 41,7% badanych stwierdzono proteinurię powyżej 1 g/d., a u 25% cechy zespołu nerczycowego z proteinurią powyżej 3 g/d. W 87% przypadków zaobserwowano nerkopochodną moczówkę prostą, a w 33,3 % nadciśnienie tętnicze. Biopsja nerek ujawniła występującą u każdego chorego nefropatię cewkowo-śródmiąższową z występującymi w 62,5% kanalikowymi cystami oraz rozszerzeniami (33,3%)w obszarze rdzenia i kory. Stopień atrofii kanalików oraz włóknienia śródmiąższowego został określony jako ciężki w 58,3 %, średni 37,5 % oraz łagodny u 4,2% badanych. W każdym przypadku obserwowano uogólnione stwardnienie kłębuszków, a w połowie ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków, które korelowało z proteinurią powyżej 1g/d. [11].

Wg Parrera i wsp. tak charakterystyczny dla nefropatii indukowanej litem biopsyjny obraz patomorfologiczny może być widoczny już po 5 latach stosowania litu, jednakże warunkiem postawienia diagnozy jest przyjmowanie litu powyżej 10 lat [12].

Farres i wsp. podkreślili z kolei pomocną rolę MRI oraz CT w formułowaniu rozpoznania. Ponad 50 % pacjentów z niewydolnością nerek przewlekłe stosujących lit miało wymiar nerek niższy niż 90 mm, a u wszystkich, co warto podkreślić, zaobserwowano równomiernie rozlokowane w korze i rdzeniu mikrocysty o wymiarach 1-2 mm. [13].

Glen S. Markovitz i wsp. wykazali również postępujący charakter nefropatii litowej. Mimo zaprzestania leczenia litem u chorych ze stężeniem kreatyniny we krwi powyżej 2,5 mg/dl następowała progresja do schyłkowej niewydolności nerek. Wśród 10 pacjentów ze stężeniem kreatyniny poniżej 2,5 mg/dl tylko jeden rozwinął schyłkową niewydolność nerek i to w dodatku po 11 latach,a trzech badanych z wartością kreatyniny poniżej 2,1mg/dl osiągnęło poprawę funkcji nerek. Tak więc stężenie kreatyniny we krwi powyżej 2,5 mg/dl okazało

być się jedynym istotnym predyktorem ryzyka progresji zmian [11].

Fakt ten również podkreślają Rybakowski i wsp., stwierdzając, iż w przypadku wystąpienia objawów nefropatii u pacjenta leczonego litem, odstawienie litu wiąże się z dużym prawdopodobieństwem poprawy czynności nerek wówczas gdy stężenie kreatyniny we krwi jest < 220 mikromol/l a $GFR > 40$. Progresja do schyłkowej niewydolności nerek jest powolna (spadek klirensu kreatyniny 2,2 ml/min w ciągu roku) i trwa ok. 20 lat dla 15-30 % badanych [5].

Opis przypadku

Pacjentka J. F. lat 59, trzecia z pięciorga rodzeństwa. Trzech z jej braci choruje psychicznie, u dwóch rozpoznano chorobę afektywną dwubiegunową, u jednego zaburzenie schizoafektywne (typ maniakalny). Zachorowała psychicznie w dwudziestym drugim roku życia, była wtedy hospitalizowana po raz pierwszy z rozpoznaniem „zespołu maniakalnego w przebiegu cyklofrenii” W latach 1974-1989 chorą hospitalizowano 11 razy (9 razy z powodu „faz maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej a 2 razy z powodu „faz depresyjnych”). Przed 30-toma laty włączono u pacjentki do leczenia węglan litu, który następnie był stosowany systematycznie w dawce 1000 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Początkowo leczenie litem było łączone z niewysokimi dawkami klasycznych leków neuroleptycznych (perazyna, lewomepromazyna), a od ponad 20 lat z niewysokimi dawkami kłozapiny (25mg na dobę). Dawka 1000 mg litu i 25mg kłozapiny na dobę ustalona podczas ostatniej hospitalizacji okazała się być skuteczną w sensie zapobiegania nawrotom choroby. W wieku 32 lat pacjentce przyznano drugą grupę niepełnosprawności. Od tego momentu zajmowała się pracą w domu, opieką nad starszymi rodzicami. Pacjentka systematycznie leczyła się ambulatoryjnie, kontrolowane poziomy litu pozostawały w granicach 0,6-0,8 mmol/l. Kontrolne badania dotyczące funkcji nerek i tarczycy nie odbiegały od normy. Chora nie przyjmowała leków mogących wpływać istotnie na klirens litu.

Przed 6-cioma miesiącami stwierdzono podwyższenie poziomu litu we krwi w stosunku do wartości jakie zwykle występowały u pacjentki (poziomy wahały się od 1,0 mmol/l do 2 mmol/l), poziomy mocznika i kreatyniny w surowicy pozostawały w granicach normy.

Podjęto decyzję o obniżeniu dawki początkowo do 750 mg na dobę, potem do 500 mg na dobę. Mimo wszystko poziomy litu utrzymywały się na poziomie 1,2 mmol/l.

Wykonano badania kontrolne funkcji nerek: poziom mocznika 98,0 mg/dl (zakres referencyjny 16-45 mg/dl), poziom kreatyniny 2,02 mg/dl (zakres referencyjny 0,2-1,2 mg/dl).

Wykonano badanie USG jamy brzusznej: „...obie nerki prawidłowej wielkości o zatartej strukturze, bez cech

zastoju. W obu nerkach widoczne w większości drobne (5-6mm) torbiele. Największa torbiel w nerce lewej ma średnicę ok. 24 mm. Pęcherz moczowy o gładkich ścianach”. Pacjentka czuła się fizycznie i psychicznie dobrze, Nie wyraziła zgody na kontrolną biopsję nerki. Po konsultacji nefrologicznej postawiono rozpoznanie nefropatii związanej z przyjmowaniem węglanu litu. Zdecydowano o odstawieniu litu, utrzymano w leczeniu 25mg kłozapiny na dobę. Pacjentka pozostaje pod kontrolą nefrologiczną i psychiatryczną.

Podsumowanie

Nefrotoksyczne działanie litu z całą pewnością w znacznym stopniu ogranicza jego stosowanie. Najczęściej obserwowane (30%-80%) objawy niepożądane przy jego długotrwałym przyjmowaniu -polidypsja i polinuria, związane z upośledzeniem zagęszczania moczu nie stanowią istotnego problemu klinicznego, gdyż ich nasilenie zwykle nie wymaga interwencji farmakologicznej a odstawienie litu szybko prowadzi do normalizacji zaburzenia. Trwałe upośledzenie zdolności zagęszczania moczu, spowodowane histologicznymi zmianami nerek manifestuje się objawami nerkopochodnej moczwówki prostej i dotyczy 10% chorych. Częstość występowania szczególnie nas interesującej nefropatii litowej, będącej przyczyną przewlekłej niewydolności nerek jest wprost proporcjonalna do długości okresu leczenia litem i występować może nawet u ponad 20% pacjentów przyjmujących lit dłużej niż 20 lat. Patomorfologicznie ma ona cechy cewkowo-śródmiąższowej nefropatii z charakterystycznymi równomiernie rozmieszczonymi w części korowej i rdzeniowej nerki torbielami oraz towarzyszącym stwardnieniem kłębuszków nerkowych. Torbiele te doskonale widoczne są w badaniach obrazowych takich jak MRI, CT, bądź USG. Warunkiem postawienia diagnozy nefropatii litowej jest leczenie litem przekraczające 10 lat. Przebieg choroby początkowo jest podstępny i niespecyficzny, wskaźniki nerkowe we krwi nie odbiegają od normy, następnie postępujący i długoletni. Odstawienie litu u pacjentów z wartościami kreatyniny we krwi powyżej 2,5 mg/dl nie zapobiega powolnej progresji do schyłkowej niewydolności nerek.

Pacjentka przedstawiona w opisie przypadku wykazuje cechy niewydolności nerek, na co wskazują podwyższone wartości kreatyniny oraz mocznika we krwi. Podwyższone wartości wskaźników nerkowych w połączeniu z licznymi zmianami torbielowatymi obu nerek widocznymi w badaniu USG oraz trzydziestoletnim wywiadem stosowania litu przemawiają za rozpoznaniem nefropatii litowej.

Szczególnie interesującym jest fakt, że pierwszym, bezpośrednim predyktorem podstępnie rozwijającej się przewlekłej niewydolności nerek okazała się być ich dysfunkcja w zakresie wydalania litu, co odzwierciedlały jego niemalejące, mimo stosowania coraz mniejszych dawek, stężenia we krwi. Należy jednocześnie podkreślić,

że chora na tym wczesnym, interesującym nas etapie nie przejawiała cech niewydolności nerek. Wartości kreatyniny i mocznika były prawidłowe. W dostępnej literaturze nie znaleźliśmy doniesienia by zwiastunami rozwijającej się niewydolności nerek były nagłe wzrosty poziomu litu u pacjentów otrzymujących ustabilizowaną dawkę. Jednocześnie należy podkreślić, że opisana przez nas pacjentka nie przyjmowała leków mogących zmniejszać klirens litu ani nie była obciążona współistniejącymi chorobami somatycznymi mogącymi się przyczynić do retencji litu w organizmie.

Wnioski

Długoletnia terapia litem może prowadzić do uszkodzenia funkcji nerek. Sugerowanymi badaniami sreeningowymi w celu uchwycenia zaczynającego się zaburzenia funkcji nerek w grupie pacjentów poddanych wieloletniej terapii litem (powyżej 10 lat) są analiza moczu (ciężar właściwy, białko), poziom kreatyniny w surowicy oraz współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR), pomiar ciśnienia tętniczego, badanie obrazowe USG nerek (mikrocysty).

W prezentowanym przez nas opisie przypadku pierwszym zwiastunem rozpoczynającej się nefropatii był nagły wzrost poziomu litu we krwi przy stosowaniu stałej dawki oraz utrzymujące się wysokie stężenie litu we krwi pomimo zmniejszania dobowej dawki leku.

Wskaźniki nerkowe (poziom kreatyniny, mocznika w surowicy) na tym etapie były jeszcze w zakresie normy referencyjnej.

Można więc wnioskować, iż u pacjentów u których wystąpił spadek klirensu nerkowego litu a co za tym idzie wzrost stężenia poziomu litu w surowicy krwi należy niezwłocznie wykonać pełną diagnostykę nefrologiczną.

Piśmiennictwo

1. Lederer E. Lithium Nephropathy. Medscape, 2012;1
2. Rzewuska M. Leczenie zaburzeń psychicznych. Warszawa; PZWL: 2006, s.42-43.
3. Bazire S. Przewodnik leków psychotropowych 2010, Gdańsk; Viamedica: 2012, s.43-44.
4. Strzelecki D. Przewodnik psychofarmakoterapii. Działanie niepożądane i powikłania. Gdańsk; Viamedica: 2011, s.59-60, 227-229.
5. Grunfeld J.P., Bernard C., Rossier J. Lithium nephrotoxicity revisited. Nature Reviews Nephrology, 2009; 5:270-276.
6. Rybakowski J., Drogowska J., Abramowicz M., Chłopocka-Woźniak M., Czekalski S. Wpływ długotrwałego podawania litu na czynność nerek. Psychiatria Polska, 2012; 4:627-636.
7. Freeman M.P., Freeman S.A. Lithium clinical consideration in internal medicine. AM. J. Med., 2006; 119:478-481.
8. Tredget J., Kirov A., Kirov G. Effect of chronic lithium treatment of renal function. J. Affect. Disord., 2010; 126:436-440.
9. Botton R., Gaviria M., Batlle D.C. Prevalence, pathogenesis and treatment of renal dysfunctions associated with chronic lithium therapy. Medline, 1987; 11.
10. Bendz, Aurell, Balldin, Mathe. Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. Nephrol. Dial. Transplant, 1994; 9:1250-1254.
11. Markovitz G.S., Radhakrishnan J., Kambhan N., Valeri A.M., Hines W.H., D'Agati V.D. Lithium Nephrotoxicity: A Progressive Combined Glomerular and Tubulointerstitial Nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2000; 11:1439-1448.
12. Perera E., Bhatt S., Dogra V. University of Rochester. Lithium Nephropathy. Imaginista science today, 2010; 11:2388.
13. Farres M.T., Ronco P., Saadoun D., Remy P., Vincent F., Le Blanche A. Chronic Lithium Nephropathy: MR Imaging for Diagnosis. Radiology, 2003; 229:570-574.

Correspondence address

Marcin Olajosy
Katedra i Klinika Psychiatrii
UM w Lublinie, ul Głuska 1, 20-439 Lublin