



## Uso del litio in psichiatria dell'età evolutiva. Dati di efficacia e sicurezza.

### Description

**Riccardo Lo Parrino\***, **Mario Landi\*\***, **Roberto Leonetti\*\*\***, **Romina Lattanzi\***

**\*Dirigenti Medici UFC Salute Mentale Infanzia e Adolescenza di Firenze**

**\*\*Direttore UFS Salute Mentale dell'Infanzia e Adolescenza di Firenze**

**\*\*\*Direttore UFC Salute Mentale dell'Infanzia e Adolescenza di Firenze**

**Specialisti in Neuropsichiatria Infantile Azienda USL Toscana Centro**

Ormai da diversi anni i servizi di salute mentale dell'infanzia e dell'adolescenza si confrontano con un numero crescente di disturbi psicopatologici gravi e complessi, ad esordio sempre più precoce. Fra questi i disturbi dell'umore e i disturbi della condotta occupano un posto di primo piano anche per l'impegno clinico, multimodale e multiprofessionale, che il loro trattamento richiede.

Il litio, prescrivibile nel nostro paese dall'età di 12 anni, costituisce da tempo un presidio terapeutico ragguardevole, sia in termini di efficacia e di sicurezza, come confermato dai dati di letteratura, anche secondo i principi della *Evidence-based Medicine*, in entrambe queste aree della sofferenza psichica dei pazienti giovani e giovanissimi, specie laddove il rischio di agiti aggressivi, sia auto che etero-diretti sia particolarmente elevato.

Parole chiave: litio, adolescenza, suicidio, disturbo bipolare, disturbo della condotta

Si deve allo psichiatra australiano John Cade la prima pubblicazione sul *Medical Journal of Australia*, nel 1949, di uno studio sull'efficacia del litio in un piccolo numero di pazienti maniacali. Da allora, alla sua autorizzazione da parte della FDA negli anni '70 del secolo scorso, l'uso di questo farmaco ha avuto una storia tanto tortuosa quanto interessante. Essa viene mirabilmente descritta nel bel testo di Walter A. Brown dal titolo "*Lithium. A doctor, a drug, and a breakthrough*", edito nel 2019.

Certo è che il litio è oggi, e ormai da tempo, uno dei più efficaci presidi farmacologici nel trattamento dei disturbi dell'umore. Molto vasta è la mole di studi che, in età adulta, correlano nel lungo termine un regolare trattamento con litio di pazienti con disturbi dell'umore severi, a una riduzione del rischio di mortalità sino al livello della popolazione generale.

Un'ampia *review* di Lewitzka et al (2015) ha preso in esame trial clinici, studi longitudinali e *cross-sectional* fra il 1970 e il 2014 al fine di investigare l'efficacia anti-suicidaria del litio in pazienti adulti con disturbi dell'umore. Sono stati selezionati fra gli altri, e in particolare esaminati, 20 trials randomizzati controllati e 28 studi di *follow-up* ed epidemiologici. Ne è risultato che stringenti evidenze supportano l'efficacia del litio nel trattamento a lungo termine nella prevenzione del suicidio in

pazienti con disturbi dell'umore.

In Italia, in età evolutiva, il litio (litio solfato e litio carbonato) è prescrivibile dai 12 anni.

Con il litio, come con altri farmaci, i clinici che lavorano con giovani e giovanissimi pazienti sono costretti a confrontarsi con una scarsità di studi, in particolare randomizzati controllati.

Una recente *umbrella review* di Janiri et al (2023) ha incluso 5 *reviews* riguardanti un totale di 2661 bambini e adolescenti con disturbo bipolare trattati con litio. Di queste, tre erano focalizzate esclusivamente sul litio, mentre le altre riportavano anche risultati di altri trattamenti farmacologici del disturbo bipolare giovanile. Ne è emerso che in età evolutiva, i dati di efficacia e sicurezza suggeriscono che il litio può essere superiore al placebo nel disturbo bipolare e non associato con eventi avversi seri. Poco chiari sono invece i risultati nella depressione maggiore. Tuttavia, concludono gli autori, tutte le *review* mettono in luce che i dati disponibili sono molto limitati.

Viene in aiuto a chi nella pratica clinica si trova a trattare bambini e adolescenti con disturbi dell'umore e della condotta gravi e a rischio di agiti auto ed eteroaggressivi una interessante *critical review* del 2019 di Pisano et al, pubblicata su *Current Neuropharmacology*, per l'estensione degli articoli esaminati (1289) e per lo sforzo degli autori di fornire dati di efficacia accurati secondo i principi della *Evidence-based Medicine*. Inoltre la *review* fa il punto sui possibili meccanismi d'azione del litio alla luce delle ricerche più recenti. Particolarmente significativi e promettenti sono per chi, ma non solo, si occupa di soggetti in età di sviluppo, quelli riguardanti l'azione neuroprotettiva e anti-apoptotica del litio. Dal punto di vista clinico la *review* conferma l'efficacia del litio nel trattamento del disturbo bipolare in età di sviluppo, così che esso può essere considerato per tale ambito psicopatologico *first line therapy*. In dettaglio, emerge una evidenza di efficacia di livello 1b (almeno 1 studio clinico randomizzato controllato) nella mania, sia in fase acuta che nella prevenzione di nuove fasi. Nella mania acuta l'efficacia del litio risulta però essere inferiore a quella di antipsicotici di seconda generazione quando vi sia una comorbidità con il Disturbo da Deficit d'Attenzione con Iperattività.

Per quanto riguarda la depressione bipolare nei giovani, i dati sono più controversi e solo alcuni studi suggeriscono un livello di evidenza 2b (altri studi controllati di buona qualità).

Gli psichiatri dell'età evolutiva guardano pertanto con estremo interesse agli studi di efficacia già citati nella prevenzione del suicidio in pazienti adulti con disturbi dell'umore, in riferimento a una potenziale efficacia del farmaco anche in adolescenza, età della vita in cui l'agito suicidario costituisce la seconda causa di morte dopo gli incidenti.

Nella depressione unipolare vi è una evidenza di livello 1b della non efficacia del litio quando usato in monoterapia. Potrebbe essere utile il suo utilizzo *add-on* (litio+antidepressivo) in adolescenti *non-responders* agli antidepressivi, specie se presenti comportamenti impulsivi, autoaggressività non-suicidaria o tentativi di suicidio, ma sono necessari a tal proposito studi ulteriori. Stesso livello di evidenza di non efficacia (1b) si ha nella disregolazione dell'umore severa, entità clinica dai contorni poco definiti, prossima al *Disruptive Mood Dysregulation Disorder*, incluso dal DSM 5 fra i disturbi depressivi. Al contrario, di forte rilevanza (pur riferendosi a piccoli campioni e a brevi follow-up) sono i dati relativi all'efficacia nell'aggressività nel disturbo della condotta (evidenza di livello 1b). Il disturbo della condotta rappresenta uno degli ambiti di maggiore impegno clinico all'interno dei servizi di salute mentale dell'infanzia e dell'adolescenza, sia in termini numerici che di complessità della presa in carico. L'approccio terapeutico è, come d'altronde per ogni altro disturbo psichico in età di sviluppo, multimodale e coinvolge operatori di professionalità e istituzioni diverse. Quando gli agiti aggressivi sono su base impulsiva e diventano difficilmente controllabili, si impone la necessità di un trattamento farmacologico. E' in queste forme che la risposta al litio sembra essere la migliore, diversamente da quanto avviene nelle forme di disturbo della condotta calloso-anemozionali, in cui l'aggressività ha un carattere proattivo e predatorio.

Passando allo stimolante capitolo sui complessi, possibili meccanismi d'azione del litio, la *review* analizza le principali conoscenze disponibili, alcune delle quali possono così essere sintetizzate:

- il litio è un *competitor* degli ioni magnesio, cofattori essenziali nelle reazioni biologiche di fosforilazione
- "stabilizza" il ciclo del fosfatidilinositolo-fosfato, *step* fondamentale nei processi di trasduzione dei segnali a livello cellulare: attraverso un'azione di inibizione enzimatica determina una deplezione di fosfatidilinositolo e un accumulo di inositolo difosfato che comporterà, attraverso ulteriori passaggi, una fortissima riduzione del *calcium signaling*
- "stabilizza" l'equilibrio fra Akt (proteinchinasi B) e GSK3beta (glicogenosintetasi-3 beta) in favore dell'Akt, con azioni neurotrofe/neuroprotettive, di inibizione dell'apoptosi e di riduzione dell'eccitotossicità neuronale.

Inoltre alcuni studi depongono per un'azione diretta del litio su volume/microstruttura della sostanza bianca (Kafantaris et al, 2017; Berk et al, 2018). Merita attenzione lo studio di Kafantaris e collaboratori, pur con il limite della esiguità della casistica esaminata, che riguarda 18 adolescenti, età media 15,5 anni, con disturbo bipolare, *lithium-naive* e sottoposti a *Diffusion Tensor Imaging (DTI)* all'inizio, dopo 4 e 8 settimane di trattamento. Gli adolescenti con disturbo bipolare mostravano una più bassa anisotropia funzionale *at baseline* (pre-trattamento) a livello della sostanza bianca del cingolo (*cingulum hyppocampus*) destro e sinistro (tratto cortico-limbico coinvolto nella regolazione delle emozioni) rispetto al gruppo di controllo. Dopo 4 settimane di litio, l'anisotropia funzionale mostrava a livello del cingolo sinistro un incremento molto maggiore nei *responders* confrontata con i *non-responders*, suggestivo di una normalizzazione della microstruttura della sostanza bianca.

Per quanto attiene al profilo di sicurezza e di tollerabilità purtroppo le evidenze disponibili nella popolazione in età evolutiva sono limitate, in particolare per quanto riguarda gli effetti che possono manifestarsi nel lungo periodo. Dagli studi disponibili emerge una buona tollerabilità del litio, dato che deve tenere conto tuttavia della breve durata dei trial clinici. Questo obbliga i clinici a un rigore estremo nella formulazione delle diagnosi, nella valutazione delle comorbidità, nell'attenersi alle precauzioni d'uso e al *follow-up* monitorando, prima d'iniziare il trattamento e nei primi 6-12 mesi di terapia, pressione arteriosa, elettroliti, funzionalità renale e tiroidea, emocromo, funzionalità epatica, ECG, litiemia. Il clinico si deve assicurare che i genitori garantiscano un adeguato apporto idrico e di sodio, responsabilizzando anche direttamente i ragazzi/e più grandi. In caso di diarrea, vomito, febbre, la dose deve essere ridotta o il trattamento temporaneamente sospeso.

L'incremento ponderale, possibile, quando presente è meno significativo rispetto agli antipsicotici di seconda generazione.

Concludendo, nella fascia di età 12-18 anni il litio è uno strumento terapeutico strategico nei quadri di disturbo bipolare (non sempre di semplice diagnosi nel suo esordio precoce) con maggiore evidenza per le manifestazioni maniacali o miste, ma fondamentale anche nella depressione bipolare. Altrettanto significativa e degna di nota è la sua efficacia nel trattamento dell'aggressività su base impulsiva nel disturbo della condotta che tuttavia, nella nostra esperienza clinica, anche per il carattere di acuzie con cui si manifesta, trova per lo più negli antipsicotici atipici l'intervento di prima scelta. La dimostrata azione protettiva rispetto ad agiti suicidari in pazienti adulti rende il litio, anche in età evolutiva, un presidio terapeutico da considerare seriamente quando un disturbo dell'umore (depressione bipolare o depressione unipolare) comporti un rischio di passaggi all'atto anticonservativi o si accompagni a autoaggressività non-suicidaria e impulsiva.

Pur essendo un farmaco generalmente ben tollerato e con effetti indesiderati gestibili anche in soggetti molto giovani, a causa dell'assenza di studi clinici di sicurezza di lungo periodo, la durata della terapia dovrebbe essere la più breve consentita dall'evoluzione del quadro clinico. In caso di non risposta clinica è opportuno procedere senza indugi alla interruzione del trattamento.

[riccardo.loparrino@uslcentro.toscana.it](mailto:riccardo.loparrino@uslcentro.toscana.it)

## CATEGORY

1. Scienza e professione

## POST TAG

1. Studi e ricerche

## Category

1. Scienza e professione

## Tags

1. Studi e ricerche

## Date Created

Dicembre 2023

## Author

redazione-toscana-medica

## Meta Fields

Views : 15940

Page 3

**Nome E Cognome Autore 2 :** Mario Landi, Roberto Leonetti, Romina Lattanzi

**Nome E Cognome Autore 1 :** Riccardo Lo Parrino