

## Wpływ stosowania litu na czynność gruczołu tarczowego u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową

### The effect of lithium on thyroid function in patients with bipolar disorder

Agnieszka Kraszewska<sup>1</sup>, Maria Abramowicz<sup>1</sup>,  
Maria Chłopocka-Woźniak<sup>1</sup>, Jerzy Sowiński<sup>2</sup>,  
Janusz Rybakowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu  
Kierownik: prof. dr hab. J. Rybakowski

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu  
Kierownik: prof. dr hab. M. Ruchała

### Summary

Since 1963 lithium treatment has been the best proven long-term pharmacotherapy for bipolar disorder (BD), both in the prevention of depressive and manic episodes, along with the reduction of the suicide risk. Thyroid gland and the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis play a role in the pathophysiology, clinical course and treatment of BD. The influence of lithium on the thyroid gland is one of the key side effects in the long-term therapy with this drug. Lithium is accumulated in the thyroid gland at 3 to 4-fold higher concentrations as compared to its plasma levels. Its administration results in the reduced production with release inhibition of thyroid hormones, altering the immune processes of this gland. The most common thyroid side effects associated with long-term lithium treatment are goiter and hypothyroidism. Hyperthyroidism is a rare complication of lithium therapy. Lithium may also induce an increase in the thyroid autoimmunity, especially if such change had been present before lithium treatment producing structural changes in this gland. This paper reviews the management of complications described above as well as recommendations for monitoring of thyroid function in patients receiving long-term lithium treatment are discussed.

**Słowa kluczowe:** lit, tarczyca, choroba afektywna dwubiegunowa

**Key words:** lithium, thyroid, bipolar disorder

### **Czynność gruczołu tarczowego i osi podwzgórze–przysadka–tarczyca w chorobie afektywnej dwubiegunowej**

W 1963 roku brytyjski psychiatra Geoffrey Hartigan po raz pierwszy wykazał, że długotrwałe podawanie litu zapobiega nawrotom chorób afektywnych [1] i procedura ta stanowi obecnie najbardziej udokumentowany sposób postępowania długoterminowego w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD) zarówno zapobiegający epizodom depresyjnym, jak i maniakałnym, a także zmniejszający ryzyko samobójstwa [2]. Wpływ litu na gruczoł tarczowy stanowi jedno z najważniejszych działań niepożądanych długotrwałej terapii tym lekiem. W ostatniej metaanalizie potencjalnej toksyczności długotrwałego stosowania litu wykazano, że powoduje on pięciokrotne zwiększenie ryzyka wystąpienia niedoczynności tarczycy [3].

Czynność gruczołu tarczowego i osi podwzgórze–przysadka–tarczyca (PPT) ma znaczenie dla patofizjologii, przebiegu klinicznego i leczenia ChAD. Na cechy zaburzeń czynności tarczycy w chorobach afektywnych wskazuje się od kilkudziesięciu lat. Najczęstsze nieprawidłowości to cechy subklinicznej lub klinicznej niedoczynności tarczycy, z towarzyszącymi im zaburzeniami klinicznymi, takimi jak obniżenie stężenia tyroksyny [4] oraz podwyższenie stężenia tyreotropiny (thyreotropic stimulating hormone – TSH) [5, 6]. U 25–30% pacjentów zarówno z chorobą afektywną jednobiegunową, jak i ChAD w okresie nasilenia objawów choroby obserwuje się osłabione odpowiedzi przysadki w postaci zmniejszonego wydzielania TSH po dożylnym podaniu tyreoliberyny (thyreotropin releasing hormone – TRH) [7, 8]. Larsen i wsp. [9] stwierdzili ujemną korelację między nasileniem objawów zarówno maniakałnych, jak i depresyjnych, a osłabieniem odpowiedzi TSH na TRH.

W patogenezie ChAD istotne znaczenie mogą mieć również zaburzenia układu odpornościowego. Znalazło to odzwierciedlenie w zwiększonej częstości występowania przeciwciał przeciw-tarczycowych (anty-TPO) u pacjentów z ChAD w porównaniu z populacją kontrolną [10]. W roku 2007 badacze holenderscy zaproponowali, aby autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (z podwyższonym poziomem przeciwciał jako markerem) uznać za endofenotyp ChAD i może być ono związane z genetyczną podatnością na rozwój tej choroby [11]. Ci sami badacze stwierdzili znacznie wyższe miana przeciwciał anty-TPO u córek rodziców chorujących na ChAD w porównaniu z dziewczętami w wieku szkoły średniej i młodymi dorosłymi. Zatem potomstwo chorych cierpiących z powodu ChAD okazało się bardziej podatne na rozwój autoimmunizacji tarczycy niezależnie od ich podatności na rozwój zaburzeń psychicznych [12].

Dotychczasowe badania wskazują, że większa częstość zaburzeń czynności tarczycy występuje wśród kobiet i pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową z szybką zmianą faz (rapid cycling bipolar disorder – RCBD). W RCBD odnotowano wszystkie rodzaje zaburzeń osi PPT, a mianowicie: jawną niedoczynność tarczycy, zwiększony poziom TSH, nieprawidłową odpowiedź TSH na TRH oraz zwiększony poziom przeciwciał przeciw-tarczycowych [13, 14]. Niedoczynność tarczycy w przebiegu ChAD jest czynnikiem ryzyka dla rozwoju RCBD i względny deficyt hormonów stymulujących tarczycę występujący u chorych z ChAD predysponuje do takiego przebiegu choroby.

W niektórych przypadkach ujawnienie się nieprawidłowości w zakresie czynności tarczycy ma miejsce krótko po rozpoczęciu podawania litu [15].

Stan hormonalny tarczycy ma znaczenie również w leczeniu chorób afektywnych. W depresji wyższe wyjściowe stężenie tyroksyny jest związane z lepszym działaniem leków przeciwdepresyjnych [16]. Od wielu lat hormony tarczycy stosowane są również dla potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych w lekoopornej depresji w przebiegu zarówno choroby afektywnej jedno-, jak i dwubiegunowej. Wyniki badań, w których hormonem dodawanym była trijodotyronina (T3) w dawkach 25–50 µg/dobę, wskazują na istotną skuteczność takiej procedury [17, 18]. W badaniu wykonanym w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wykazano korzystne działanie lewotyroksyny (w dawce 100 µg/dobę) jako metody augmentacji serotoninowych leków przeciwdepresyjnych w grupie kobiet, również u pacjentek, u których wyjściowa czynność osi PPT była w granicach normy [19]. Na uwagę zasługuje również skuteczne stosowanie wysokich dawek tyroksyny (do 400 µg/dobę) w depresji lekoopornej oraz chorobie afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz [20, 21].

### **Działanie litu na gruczoł tarczowy oraz oś podwzgórze–przysadka–tarczyca**

Lit jest gromadzony w tarczycy w stężeniu 3 do 4 razy większym niż w osoczu [22]. Proces ten zachodzi poprzez transport aktywny Na/J wbrew gradientowi stężeń [23]. Lit zmniejsza jodochwytność tarczycy i zaburza syntezę jodotyrozyny przez osłabienie jodowania tyrozyny, zmienianie struktury tyreoglobuliny i hamowanie tworzenia koloidu w wierzchołkowej części komórki tarczycy. Podawanie litu obniża dejodynację w wątrobie i zmniejsza klirens wolnej tyroksyny (fT4) w surowicy, co powoduje zmniejszenie aktywności 5' dejodynazy typu I. Wykazano również, że lit zmniejsza aktywność dejodynazy typu II oraz zmienia strukturę tyreoglobuliny, wpływając w ten sposób na jej funkcję, co przyczynia się do wystąpienia wad w sprzęganiu jodotyrozyny [24].

W wyniku stosowania litu dochodzi do zmniejszenia produkcji i hamowania uwalniania hormonów tarczycy, co powoduje zwiększenie stężenia TSH – czynnika pobudzającego wzrost tarczycy oraz nadmierną odpowiedź TSH na stymulację za pomocą TRH. Lit wpływa również na komórkową i humoralną reakcję immunologiczną, czego wynikiem mogą być zaburzenia produkcji przeciwciał przeciw-tarczycowych [25].

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono gromadzenie się litu zarówno w przysadce, jak i w podwzgórze. Wykazano również, że lit wpływa na aktywność i wiązanie hormonów tarczycy do receptorów w mózgu oraz reguluje ekspresję genów dla receptorów hormonów tarczycy [26].

Różnorodne mechanizmy działania litu na czynność tarczycy i osi PPT mogą być związane z efektami klinicznymi występującymi w trakcie długotrwałego stosowania leku u pacjentów z ChAD, takimi jak wole, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zaburzenia immunologiczne oraz zmiany strukturalne tego gruczołu.

Stan osi PPT może mieć związek ze skutecznością litu u pacjentów z ChAD. Wyższe stężenia T3 predysponowały do większego prawdopodobieństwa nawrotu

depresji w ciągu pierwszych kilku lat leczenia [27], natomiast niższe średnie stężenie fT4 było związane z większą liczbą epizodów afektywnych oraz większym nasileniem depresji w ciągu pierwszego roku leczenia litem [28]. Frye i wsp. [29] wykazali, że u pacjentów leczonych litem, którzy wymagali interwencji podczas epizodu depresyjnego, znacznie wzrósł średni poziom TSH w porównaniu z pacjentami leczonymi litem, którzy takiej interwencji nie wymagali.

### **Wole związane ze stosowaniem litu**

Wole jest najczęstszym klinicznym powikłaniem dotyczącym tarczycy związanym z długotrwałym stosowaniem litu. W roku 1968 Schou i wsp. [30] po raz pierwszy opisali wole gruczołu u 12 z 330 pacjentów otrzymujących lit przez okres od 5 miesięcy do 2 lat. Oszacowana częstość występowania wola u osób przechodzących terapię litową wynosiła 3,6%, a roczna zapadalność 4% w porównaniu z 1% u osób w populacji ogólnej Kopenhagi. Od tego czasu zjawisko to opisuje się w wielu pracach dotyczących długotrwałego stosowania litu, a w doniesieniach podawane są różne wartości częstości jego występowania, co wyjaśnia się różnicami w dostępności jodu w środowisku, długością stosowania litu oraz zastosowanych technik diagnostycznych. Wole oceniane badaniem palpacyjnym może rozwinąć się w ciągu zaledwie kilku tygodni, może też wystąpić dopiero po latach.

W artykule opublikowanym w 1980 roku Mannisto [31] wykazał w grupie 1 257 pacjentów częstość wystąpienia wola u 5,6%. W roku 1990 ocena przez badaczy duńskich grupy 100 pacjentów z ChAD wykazała, że wole występuje u 44% leczonych przez okres 1–5 lat i u 50% leczonych przez więcej niż 10 lat w porównaniu z 16% w grupie kontrolnej. U 4% pacjentów leczonych przez 1–5 lat i u 21% leczonych przez ponad 10 lat wykazano cechy subklinicznej lub klinicznej niedoczynności tarczycy [32]. Badacze włoscy w roku 1991 oceniali funkcję tarczycy w grupie 150 pacjentów ambulatoryjnych leczonych litem przez różny okres. Widoczne lub wyczuwalne wole wykryto u 51% pacjentów, nie znajdując wyraźnej korelacji z okresem leczenia [33]. Po dalszych 10 latach obserwacji tej grupy pacjentów stwierdzili, że roczny przyrost wola wynosił średnio 2,1% pacjentów [34]. W badaniach wykonanych na początku XXI wieku częstość występowania wola u chorych otrzymujących lit wynosiła między 30–59% [35–37].

Mechanizm powstania wola wyjaśnia się zahamowaniem syntezy i uwalniania hormonów tarczycy poprzez lit, co skutkuje wzrostem stężenia TSH prowadzącym do powiększenia gruczołu. Innym proponowanym mechanizmem powodującym proliferację tyreocytów u pacjentów leczonych litem jest aktywacja przez ten jon kinazy tyrozyny oraz wpływ litu na sygnalizację wewnątrzkomórkową związaną z cyklozą adenylową i szlakiem Wnt/beta-katenina [24].

Pacjenci z wolem po licie powinni być traktowani w sposób podobny jak inni chorzy, u których wystąpiło wole. Ponieważ lewotyroksyna może chronić przed rozwojem wola i, jak zaprezentowano wcześniej, poprawia skuteczność leczenia ChAD, zasadne jest jej podawanie pacjentom ze znacznym powiększeniem tarczycy, szczególnie jeśli jest to związane z objawami uciskowymi w obrębie szyi. Bauer i wsp. [38]

twierdzą, że należy rozważyć wprowadzenie lewotyroksyny, jeśli wielkość tarczycy przekracza normę. Inni autorzy zalecają leczenie wola w celu zapobiegania rozwojowi guzków i regionów autonomicznych [39], natomiast niektórzy proponują profilaktykę lewotyroksyną u wszystkich chorych leczonych litem, jeśli pochodzą oni z terenów ubogich w jod [40].

Przy leczeniu substytucyjnym lewotyroksyną jej dawka powinna być taka, żeby wydzielanie TSH nie było całkowicie zahamowane, a stężenia fT3 i fT4, zwłaszcza fT3, były utrzymane w granicach normy. Terapia lewotyroksyną nie przynosi efektu u chorych z wolem o długim czasie trwania, ponieważ dochodzi u nich do zmian zwłóknieniowych. Jeśli taka terapia nie pomaga zredukować wielkości wola lub przeważają objawy uciskowe, powinien zostać wykonany zabieg chirurgiczny.

### **Niedoczynność tarczycy związana ze stosowaniem litu**

Występowanie wola w przebiegu terapii litem wykazuje związek z niedoczynnością tarczycy. W patogenezie niedoczynności może też odgrywać rolę autoimmunizacja i produkcja przeciwciał. U części pacjentów z ChAD leczenie litem może nasilić już wcześniej istniejącą subkliniczną niedoczynność tarczycy [41], której obraz kliniczny u chorych leczonych litem nie różni się od tego występującego w innych przypadkach niedoczynności. Średni czas od rozpoczęcia terapii litem do wystąpienia niedoczynności gruczołu tarczowego wynosi 1,5 roku, chociaż może ona pojawić się już w pierwszych kilku miesiącach albo nie wystąpić w ogóle.

Częstość niedoczynności tarczycy wraz ze współistniejącym wolem znacznie różni się w wielorakich badaniach, co może być spowodowane różnicami w przyjętych kryteriach diagnostycznych (np. niedoczynność jawna lub subkliniczna), jak i badanej populacji (płeć, pochodzenie geograficzne, wychwyty jodu, proporcja osób z autoimmunizacją). W przeglądzie dotyczącym szesnastu badań wykonanych do roku 1986, obejmujących łącznie 4 681 pacjentów, częstość niedoczynności tarczycy wynosiła 3,4% (zakres 0–23,3%) [42], natomiast badania wykonane w latach 1986–2005 wskazują na jej częstość w granicach 6–52% [24]. Stosunek kobiet do mężczyzn mających to powikłanie wynosi 5:1.

Bocchetta i wsp. [33] w badaniu 150 pacjentów z Sardynii poddanych terapii litem stwierdzili subkliniczną niedoczynność tarczycy u 19% chorych. Częściej niedoczynność występowała wśród chorych z przeciwciałami przeciw tarczycy. Badacze ci w badaniu wykonanym 15 lat później ocenili roczną zapadalność na niedoczynność tarczycy u chorych podczas długotrwałej terapii litem na 1,5% [43].

Johnson i Eagles [44] w ocenie retrospektywnej 718 pacjentów poddanych terapii litowej stwierdzili niedoczynność tarczycy u 10,4% pacjentów, w tym u 14% kobiet i 4,5% mężczyzn. Kobiety były najbardziej narażone na wystąpienie niedoczynności tarczycy podczas pierwszych dwóch lat leczenia, natomiast największą zapadalność na niedoczynność tarczycy wykryto u kobiet rozpoczynających leczenie w wieku 40–59 lat (> 20%).

Kirov i wsp. [45] oceniali 115 mężczyzn i 159 kobiet z ChAD podczas długoterminowej terapii litem, stwierdzając u nich częstość występowania niedoczynności

tarczycy wynoszącą 10,3% (w tym u kobiet 17%, a u mężczyzn 3,5%). Podczas długoterminowej obserwacji 57 osób wykazali, że ryzyko rozwinięcia się niedoczynności tarczycy wzrastało szczególnie u kobiet w wieku powyżej 50 lat. Częstotliwość jej występowania u kobiet wynosiła 27,4 przypadku na 1000 lat leczenia i była 8-krotnie wyższa niż uzyskana w badaniach przeprowadzonych na populacji kobiet tego regionu (3,5 przypadku na 1000 lat obserwacji).

Czynniki ryzyka występowania niedoczynności tarczycy u osób stosujących lit są podobne jak u osób w populacji ogólnej, gdzie większa częstość występowania dotyczy kobiet i osób z dodatnimi przeciwciałami przeciwtruczycowymi. Lit może więc być uznany jako czynnik predysponujący do rozwoju niedoczynności tarczycy u kobiet i/lub obecności przeciwciał przeciwtruczycowych.

W przebiegu terapii litem dochodzi do nadmiernej odpowiedzi TSH na TRH u co najmniej 50% pacjentów. Ok. 10% pacjentów poddanych badaniu, wyjściowo bez zaburzeń funkcji tarczycy, miało podwyższone wartości podstawowego TSH [35]. Caykoğlu i wsp. [36] stwierdzili znaczny wzrost podstawowego TSH u 82% pacjentów i wzrost TSH po stymulacji TRH u 11 spośród 12 chorych po roku terapii. U osób z ChAD z szybką zmianą faz wykazano nadmierną odpowiedź na test stymulacji TRH (znacznie wyższe delta TSH(max) niż w grupie kontrolnej) już po 4-tygodniowej prowokacji litem, co jest dowodem ujawniania się dysfunkcji osi PPT u tych osób, nawet po krótkim czasie stosowania tego leku [37]. Zaburzenie osi podwzgórze–przysadka było u większości pacjentów przejściowe, co sugeruje, że oś ta dostosowuje się do nowego „stanu” podczas terapii.

Wskazaniami do suplementacji lewotyroksyny są jawna niedoczynność tarczycy, znaczne powiększenie tego gruczołu, wyraźne dowody sugerujące niedoczynność subkliniczną, ChAD z szybką zmianą faz oraz słaba skuteczność litu [35]. Wskazane jest, by rozpocząć suplementację małymi dawkami lewotyroksyny (25–75 µg/dobę) w przypadkach, gdy TSH > 10 mU/l, jednak można już ją włączyć przy niższych wartościach TSH. Podczas podawania lewotyroksyny nie powinno się przerywać terapii litem ani zmieniać dawki, chyba że stężenie w surowicy wykracza poza zakres terapeutyczny [46].

### Nadczynność tarczycy związana ze stosowaniem litu

Mimo że lit generalnie hamuje czynność tarczycy, udokumentowano wiele przypadków wystąpienia również nadczynności tarczycy u chorych leczonych litem. Pierwsze takie doniesienie pojawiło się w 1974 roku w Nowej Zelandii [47], a do roku 1986 opisano 40–50 takich przypadków [42].

W etiologii nadczynności tarczycy występującej u chorych leczonych litem istotną rolę odgrywają czynniki autoimmunologiczne indukujące chorobę Gravesa i Basedowa oraz nieme zapalenie tarczycy, a także wole toksyczne guzkowe. Lit może bezpośrednio niszczyć komórki tarczycy, w konsekwencji uwalniając tyreoglobulinę i hormony tarczycy do krążenia. Nadczynność tarczycy wywoływana litem charakteryzuje się głównie przemijającym, bezbolesnym zapaleniem tarczycy. Niektóre publikacje wskazują na związek między stosowaniem litu a limfocytarnym lub też niespecyficznym

zapaleniem tarczycy. Miller i Daniels [48] u 400 pacjentów (300 z chorobą Gravesa i Basedowa i 100 z niemym zapaleniem tarczycy), którzy zostali poddani badaniu scyntygraficznemu, stwierdzili, że tyreotoksykoza związana z litem występowała dwukrotnie częściej niż zapalenie tarczycy u osób poddanych terapii litowej, sugerując, że może być ona powodowana również przez nieme zapalenie tarczycy.

W badaniu retrospektywnym, które wykonali Kirov i wsp. [49], nadczynność tarczycy została stwierdzona tylko u 2 spośród 209 pacjentów z ChAD długotrwale leczonych litem i odnotowano ją u kobiet w młodszym wieku na początku leczenia. W badaniu opublikowanym 7 lat później ci sami badacze stwierdzili tyreotoksykozę u 1,8% ze 109 mężczyzn i u 3,9% ze 152 kobiet podczas terapii litem trwającej średnio odpowiednio 80 i 73,3 miesiąca. W badaniu prospektywnym grupy 33 kobiet, w okresie obserwacji 53,1 miesiąca tylko u jednej rozwinęła się tyreotoksykoza [45]. Bocchetta i wsp. [34] podczas 10-letniej obserwacji nie stwierdzili żadnego przypadku tyreotoksykozy, a po 16 latach odnotowali tylko jeden przypadek wśród 150 chorych podczas długoterminowej terapii litem [43].

Istnieją również dane wskazujące na większą częstość występowania tyreotoksykozy indukowanej litem. W badaniu z Nowej Zelandii stwierdzono 14 przypadków w czasie 18-letniej obserwacji, co trzykrotnie przewyższało częstość występowania tyreotoksykozy w populacji ogólnej [50]. Ci sami badacze w późniejszym 12-letnim okresie (1995–2006) zaobserwowali 23 przypadki (20 kobiet i 3 mężczyzn), w 9 z nich stwierdzając bezbolesne zapalenie tarczycy [51]. Istnieją też doniesienia na temat wytrzeszczu gałek ocznych powstałych w związku z terapią litem u 25% z 73 pacjentów [35] oraz o ustąpieniu wytrzeszczu po zaprzestaniu kuracji litem [52].

Ogólnie można stwierdzić, że nadczynność tarczycy w przebiegu terapii litem występuje stosunkowo rzadko, jednak częściej niż w populacji ogólnej. Terapia pacjentów z tyreotoksykozą związaną z litem jest zależna od mechanizmu, na skutek którego ona powstała. Najczęściej jednak najlepsze wyniki przynosi leczenie lekami przeciw-tarczycowymi, takimi jak karbimazol w monoterapii lub w połączeniu ze steroidami. Wole toksyczne guzkowe może wymagać interwencji chirurgicznej, szczególnie wtedy, gdy występują objawy uciskowe w obrębie szyi [53].

### **Zaburzenia immunologiczne tarczycy związane ze stosowaniem litu**

Lit wpływa na wiele aspektów odporności komórkowej i humoralnej zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Istnieją dowody na to, że leczenie litem jest związane ze wzrostem miana przeciwciał u pacjentów, u których już na początku kuracji one występują. Wpływ litu na stężenie przeciwciał przeciw-tarczycowych prowadzi do szybszej autoimmunizacji tarczycy, która może powodować wole i niedoczynność tarczycy, ale możliwe jest też wystąpienie stanu nadczynności. Biopsja tarczycy u niektórych chorych wskazuje na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy. Wiele badań wykonanych u pacjentów stosujących lit wskazuje na podwyższony poziom przeciwciał przeciw-tarczycowych (zakres 8–49%), co znacznie przewyższa wartości uzyskiwane w grupie kontrolnej lub w populacji ogólnej. Autoimmunizacja tarczycy jest częstsza u kobiet niż u mężczyzn. W niektórych badaniach nie znaleziono

jednak związku między podwyższonym mianem przeciwciał przeciwtarczycowych a ekspozycją na lit.

W badaniu, które przeprowadzili Wilson i wsp. [54] w 1991 roku, stwierdzono, że znacznie większa grupa pacjentów leczonych litem miała autoprzeciwciała przeciwtarczycowe w porównaniu z nieleczonymi (20% vs 7,5%). W tym badaniu wykazano, że leczenie litem przyczynia się do wzrostu aktywności komórek B i spadku stosunku limfocytów T supresorowych do cytotoksycznych. Natomiast Bocchetta i wsp. [43] w swym artykule podsumowującym 15-letnią obserwację pacjentów podczas długotrwałej kuracji litem stwierdzili, że odsetek nowych przypadków, w których pojawiają się przeciwciała przeciwtarczycowe, wynosi 1,7% rocznie i że ich obecność stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju niedoczynności tarczycy.

W swej publikacji z 2002 roku badacze holenderscy stwierdzili przeciwciała anti-TPO u 64 z 226 (28%) pacjentów z ChAD. Autoimmunizacja była związana z dysfunkcją tarczycy, ale nie wykryto związku z leczeniem litem, wiekiem, płcią, nastrojem ani przebiegiem z szybką zmianą faz. Przeciwciała były obecne u 34,3% osób, które nigdy nie otrzymywały litu [10]. W roku 2005 Baethge i wsp. [55] dokonali porównania 100 osób z ChAD poddanych terapii litem z grupą 100 osób bez zaburzeń psychicznych, dobranych pod względem płci i wieku. Nie wykazali znaczącej różnicy w częstości występowania autoprzeciwciał anti-TPO i anti-TG między tymi grupami.

Mimo niektórych danych wskazujących, że wzrost miana przeciwciał przeciwtarczycowych może być stymulowany poprzez lit i że mogą stanowić czynnik ryzyka dla rozwoju niedoczynności tarczycy w przebiegu leczenia litem, nie ma szczególnych podstaw, aby służyły do monitorowania pacjentów podczas terapii litem. Wielu pacjentów z dodatnimi przeciwciałami anti-TPO pozostaje w stanie eutyreozy, jak również brak tych przeciwciał nie wyklucza rozwoju niedoczynności ani też nadczynności tarczycy w przebiegu leczenia litem.

### **Zmiany strukturalne gruczołu tarczowego związane ze stosowaniem litu**

Nieprawidłowości w obrazie ultrasonograficznym mogą być również związane z zahamowaniem uwalniania hormonów tarczycy w przebiegu leczenia litem. Nieprawidłowy obraz ultrasonograficzny stwierdzany jest u wielu pacjentów leczonych długotrwanie litem (częściej u kobiet). Bocchetta i wsp. [56] wśród pacjentów leczonych litem poddanych sześcioletniej obserwacji, aż u 97% kobiet i 69% mężczyzn bez przeciwciał tarczycowych wykazali drobne nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym (zmniejszoną echogeniczność, niehomogeniczny obraz i obecność zmian ogniskowych) u 47% kobiet i 24% mężczyzn. Loviselli i wsp. [57] stwierdzili, że echogeniczność w badaniu ultrasonograficznym pacjentów z ChAD stosujących lit wraz z upływem czasu leczenia zmniejsza się i ma charakter rozproszony. Natomiast badacze niemieccy wykazali, że nie ma znaczącej różnicy w echogenności tarczycy, porównując małą grupę 20 pacjentów stosujących lit przez co najmniej 6 miesięcy z 20-osobową grupą kontrolną dobraną pod względem płci i wieku [58].



## Monitorowanie funkcji tarczycy u chorych leczonych litem

Wbrew temu, co często obserwuje się w praktyce do tej pory, obecność nieprawidłowości w funkcji tarczycy nie powinna stanowić przeciwwskazania do kontynuowania terapii litem w przypadku jego korzystnego efektu klinicznego, a jedynie może stanowić wskazanie do suplementacji lewotyroksyny, o czym wspomniano już wcześniej. Podobnie lit nie powinien zostać odstawiony, jeśli u pacjenta wystąpią drobne nieprawidłowości morfologiczne gruczołu tarczowego. Istotne jest, by chorzy stosujący lit byli pod odpowiednią kontrolą, co pozwoli na wczesne wykrycie efektów niepożądanych i włączenie odpowiedniego leczenia.

Podstawowe testy diagnostyczne dotyczące funkcjonowania tarczycy (fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>, TSH), ocenę miana przeciwciał przeciw-tarczycowych (przeciwko tyreoglobulinie – anty-TG, przeciwko peroksydazie tarczycowej – anty-TPO, przeciwko receptorom TSH – anty-TR) oraz ultrasonograficzną ocenę wymiarów tarczycy należy uznać za badania konieczne u wszystkich pacjentów stosujących lit. Testy te powinny być wykonywane na początku terapii, a potem powtarzane co rok. Oznaczenie przeciwciał i badanie ultrasonograficzne według niektórych autorów może być powtarzane co 2–3 lata [59].

Większym nadzorem powinny być objęte osoby z czynnikami ryzyka, takimi jak płeć żeńska, wiek średni, choroby autoimmunologiczne lub dodatni wywiad rodzinny w kierunku obecności chorób tarczycy. Również u starszych kobiet, które mają dodatnie przeciwciała przeciw-tarczycowe sugeruje się, by wykonywać takie badania częściej. Wtedy ocena tarczycy powinna być wykonywana co 3–4 miesiące i obejmować przynajmniej TSH lub/i fT<sub>4</sub> [45].

## Piśmiennictwo

1. Hartigan G. *The use of lithium salts in affective disorders*. Br. J. Psychiatry 1963; 109: 810–814.
2. Rybakowski J. *Leki normotymiczne*. W: Wciórka J, Pużyński S, Rybakowski J. red. *Psychiatria*. Tom III. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2012. s. 110–124.
3. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. *Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2012; 379: 721–728.
4. Rybakowski J, Sowiński J. *Free-thyroxine index and absolute free-thyroxine in affective disorders*. Lancet 1973; 7808: 889.
5. Valle J, Ayuso-Gutierrez JL, Abril A, Ayuso-Mateos JL. *Evaluation of thyroid function in lithium-naive bipolar patients*. Eur. Psychiatry 1999; 14: 341–345.
6. Ezzaher A, Haj Mouhamed D, Mechri A, Neffati F, Douki W, Gaha L. i wsp. *Thyroid function and lipid profile in bipolar I patients*. Asian J. Psychiatr. 2011; 4: 139–143.
7. Loosen PT. *The TRH-induced TSH response in psychiatric patients: a possible neuroendocrine marker*. Psychoneuroendocrinology 1985; 10: 237–260.
8. Linkowski P, Brauman H, Mendlewicz J. *Thyrotrophin response to thyrotrophin-releasing hormone in unipolar and bipolar affective illness*. J. Affect. Disord 1981; 3: 9–16.
9. Larsen JK, Faber J, Christensen EM, Bendsen BB, Solstad K, Gjerris A. i wsp. *Relationship between mood and TSH response to TRH stimulation in bipolar affective disorder*. Psychoneuroendocrinology 2004; 29: 917–924.

10. Kupka RW, Nolen WA, Post RM, McElroy SL, Altshuler LL, Denicoff KD. *High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure.* Biol. Psychiatry 2002; 51: 305–311.
11. Vonk R, van der Schot AC, Kahn RS, Nolen WA, Drexhage HA. *Is autoimmune thyroiditis part of the genetic vulnerability (or an endophenotype) for bipolar disorder?* Biol. Psychiatry 2007; 62(2): 135–140.
12. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA. i wsp. *Signs of a higher prevalence of autoimmune thyroiditis in female offspring of bipolar parents.* Eur. Neuropsychopharmacol. 2007; 17: 394–399.
13. Cowdry RW, Wehr TA, Zis AP, Goodwin FK. *Thyroid abnormalities associated with rapid-cycling bipolar illness.* Arch. Gen. Psychiatry 1983; 40: 414–420.
14. Oomen HA, Schipperijn AJ, Drexhage HA. *The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests.* Clin. Endocrinol. (Oxf). 1996; 45: 215–223.
15. Cole DP, Thase ME, Mallinger AG, Soares JC, Luther JF, Kupfer DJ. i wsp. *Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function.* Am. J. Psychiatry 2002; 159: 116–121.
16. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. *Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis.* Arch. Gen. Psychiatry 1996; 53: 842–848.
17. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP. i wsp. *Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature.* Am. J. Psychiatry 2001; 158: 1617–1622.
18. Łojko D, Rybakowski JK. *L-thyroxine augmentation of serotonergic antidepressants in female patients with refractory depression.* J. Affect. Disord. 2007; 103: 253–256.
19. Bauer M, Hellweg R, Gräf KJ, Baumgartner A. *Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine.* Neuropsychopharmacology 1998; 18: 444–455.
20. Bauer MS, Whybrow PC. *Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study.* Arch. Gen. Psychiatry 1990; 47: 435–440.
21. Spaulding SW, Burrow GN, Bermudez F, Himmelhoach JM. *The inhibitory effect of lithium on thyroid hormone release in both euthyroid and thyrotoxic patients.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1972; 35: 905–911.
22. Berens SC, Wolff J, Murphy DL. *Lithium concentration by the thyroid.* Endocrinology 1970; 87: 1085–1087.
23. Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco NJ. *Thyroid Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity.* J. Biol. Chem. 1997; 272: 27230–27238.
24. Lazarus JH, Kirov G, Harris B. *Effect of lithium on thyroid and endocrine glands.* W: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B. red. *Lithium in neuropsychiatry.* Oxfordshire: Informa Healthcare; 2006. s. 259–270.
25. Livingstone C, Rampes H. *Lithium: a review of its metabolic adverse effects.* J. Psychopharmacol. 2006; 20: 347–355.
26. Hahn CG, Pawlyk AC, Whybrow PC, Gyulai L, Tejani-Butt SM. *Lithium administration affects gene expression of thyroid hormone receptors in rat brain.* Life Sci. 1999; 64: 1793–1802.
27. Baumgartner A, von Stuckrad M, Müller-Oerlinghausen B, Gräf KJ, Kürten I. *The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients maintained on lithium prophylaxis for years: high*

- triiodothyronine serum concentrations are correlated to the prophylactic efficacy.* J. Affect. Disord. 1995; 34: 211–218.
28. Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, Smith-Jackson EE, Ali SO, Luckenbaugh D. i wsp. *Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients.* Am. J. Psychiatry 1999; 156: 1909–1914.
  29. Frye MA, Yatham L, Ketter TA, Goldberg J, Suppes T, Calabrese JR. i wsp. *Depressive relapse during lithium treatment associated with increased serum thyroid-stimulating hormone: results from two placebo-controlled bipolar maintenance studies.* Acta Psychiatr. Scand. 2009; 120: 10–13.
  30. Schou M, Amdisen A, Eskjaer Jensen S, Olsen T. *Occurrence of goitre during lithium treatment.* Br. Med. J. 1968; 3: 710–713.
  31. Mannisto PT. *Endocrine side-effects of lithium.* W: Johnson FN. red. *Handbook of lithium therapy.* Lancaster: MTP Press; 1980. s. 310–322.
  32. Perrild H, Hegedüs L, Baastrup PC, Kayser L, Kastberg S. *Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment.* Am. J. Psychiatry 1990; 147: 1518–1521.
  33. Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M, Loviselli A, Velluzzi F, Martino E. i wsp. *Thyroid abnormalities during lithium treatment.* Acta Psychiatr. Scand. 1991; 83:193–198.
  34. Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Del-Zompo M, Loviselli A. *Ten year follow-up of thyroid function in lithium patients.* J. Clin. Psychopharmacol. 2001; 21: 594–598.
  35. Ozpoyraz N, Tamam L, Kulan E. *Thyroid abnormalities in lithium treated patients.* Adv. Ther 2002; 19: 176–184.
  36. Caykoylu A, Capoglu I, Unuyvar N, Erdem F, Cetinkaya R. *Thyroid abnormalities in lithium-treated patients with bipolar affective disorder.* J. Int. Med. Res. 2002; 30: 80–84.
  37. Schiemann U, Hengst K. *Thyroid echogenicity in manic-depressive patients receiving lithium therapy.* J. Affect. Disord. 2002; 70: 85–90.
  38. Bauer M, Blumentritt H, Finke R, Schlattmann P, Adli M, Baethge C. i wsp. *Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders.* J. Affect. Disord. 2007; 104: 45–51.
  39. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. *Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives.* Endocr. Rev. 2003; 24: 102–132.
  40. Martino E, Placidi GF, Sardano G, Mariotti S, Fornaro P, Pinchera A. i wsp. *High incidence of goiter in patients treated with lithium carbonate.* Ann. Endocrinol. 1982; 43: 269–276.
  41. Ozsoy S, Mavili E, Aydin M, Turan T, Esel E. *Ultrasonically determined thyroid volume and thyroid functions in lithium-naïve and lithium-treated patients with bipolar disorder: a cross-sectional and longitudinal study.* Hum. Psychopharmacol. 2010; 25: 174–178.
  42. Lazarus JH. *Lithium and the thyroid gland.* W: Lazarus JH. red. *Endocrine and metabolic effects of lithium.* New York, London: Plenum Medical Book Company; 1986. s. 99–124.
  43. 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: 363–366.
  44. Johnston AM, Eagles JM. *Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors.* Br. J. Psychiatry 1999; 175: 336–339.
  45. Kirov G, Tredget J, John R, Owen MJ, Lazarus JH. *A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients.* J. Affect. Disord. 2005; 87: 313–317.
  46. Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM. *Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment.* J. Clin. Psychiatry 1999; 60: 249–255.

47. Franklin LM. *Thyrotoxicosis developing during lithium treatment: case report*. N. Z. Med. J. 1974; 79: 782.
48. Miller KK, Daniels GH. *Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis*. Clin. Endocrinol. 2001; 55: 501–508.
49. Kirov G. *Thyroid disorders in lithium-treated patients*. J. Affect. Disord. 1998; 50: 33–40.
50. 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.
51. Brownlie B, Turner J. *Lithium associated thyrotoxicosis*. Clin. Endocrinol. 2011; 75: 402–403.
52. Byrne AP, Delaney WJ. *Regression of thyrotoxic ophthalmopathy following lithium withdrawal*. Can. J. Psychiatry 1993; 38: 383–390.
53. Lazarus J, Richards A, Adison G, Owen G. *Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate*. Lancet 1974, 2: 1160–1168.
54. Wilson R, McKillop JH, Crocket GT, Pearson C, Jenkins C, Burns F. i wsp. *The effect of lithium therapy on parameters thought to be involved in the development of autoimmune thyroid disease*. Clin. Endocrinol. 1991; 34: 357–361.
55. Baethge C, Blumentritt H, Berghöfer A, Bschor T, Glenn T, Adli M. i wsp. *Long-term lithium treatment and thyroid antibodies: a controlled study*. J. Psychiatry Neurosci. 2005; 30: 423–427.
56. Bocchetta A, Cherchi A, Loviselli A, Mossa P, Velluzzi F, Derai R. i wsp. *Six-year follow-up of thyroid function during lithium treatment*. Acta Psychiatr. Scand. 1996; 94: 45–48.
57. Loviselli A, Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Bernardi F, del Zompo M. i wsp. *Value of thyroid echography in the long-term follow-up of lithium-treated patients*. Neuropsychobiology 1997; 36: 37–41.
58. Schiemann U, Hengst K. *Thyroid echogenicity in manic-depressive patients receiving lithium therapy*. J. Affect. Disord. 2002; 70: 85–90.
59. Bocchetta A, Loviselli A. *Lithium treatment and thyroid abnormalities*. Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health 2006; 2: 23.

Adres: Agnieszka Kraszewska  
Klinika Psychiatrii Dorosłych  
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 18.11.2013

Zrecenzowano: 30.11.2013

Otrzymano po poprawie: 26.12.2013

Przyjęto do druku: 11.04.2014