

The effect of lithium on hematopoietic system

Wpływ litu na układ krwiotwórczy

Ewa Ferensztajn-Rochowiak, Janusz Rybakowski

ABSTRACT

The effect of lithium on hematopoietic system makes an interesting, albeit somewhat forgotten topic of research, which started in the 60's and has continued into the 70's and the 80's of the 20th century. The most important actions of lithium concern the increase in the granulocyte count and modulation of their function, the increase in the platelet count, also in patients after chemotherapy and radiotherapy, the decrease in T-lymphocytes, in NK

cells activity and in the production of immunoglobulins. The data of lithium effect on erythropoiesis are equivocal. The effect of lithium on blood cells enables its application in the treatment of hematological disorders, particularly congenital and iatrogenic neutropenia. In a murine model of AIDS (MAIDS), lithium improves hematopoiesis and reduces splenomegaly, lymphadenopathy as well as hypergammaglobulinemia. Also, increased tolerance of zidovudine and amelioration of myelosuppression and thrombocytopenia have been noted. Lithium is effective in treating neutropenia induced by clozapine, carbamazepine, cyclophosphamide, vinblastine and radiotherapy. Lithium has a positive effect on the number of leukocytes in patients with lymphosarcoma, prostate cancer, Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma and in multiple myeloma. A shorter duration of neutropenia, less severe febrile neutropenia episodes, fewer days of hospitalization with fever and neutropenia, fewer infection-related deaths and improved quality of life were observed in patients with various types of cancers receiving additional lithium therapy. Lack of effect of lithium was observed in neutropenia associated with glycogenosis, during chemotherapy of acute myeloid leukaemia and in leukaemia of T-cell large granular lymphocytes.



Received 13.04.2015
Accepted 22.05.2015

AFFILIATION / AFILIACJA

Poznan University of Medical Sciences, Department of Adult Psychiatry

KEYWORDS

- lithium
- hematopoietic system
- neutrophilia
- thrombophilia
- lymphopenia
- neutropenia treatment

SŁOWA KLUCZOWE

- lit
- układ krwiotwórczy
- neutrofilia
- trombofilia
- limfopenia
- leczenie neutropenii

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Ewa Ferensztajn-Rochowiak
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland
phone: +48 695 032 114, email: ferensztajnewa@gmail.com

STRESZCZENIE

Ciekawym, a obecnie nieco zapomnianym kierunkiem badań, zapoczątkowanym w latach 60. i kontynuowanym w latach 70. i 80. XX wieku, jest wpływ litu na układ krwiotwórczy. Najistotniejsze działania litu dotyczą wzrostu liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz modyfikacji ich funkcji, zwiększenia liczby płytek krwi, także u osób z trombocytopenią po chemioterapii

i radioterapii, zmniejszenia liczby limfocytów T, zwiększenia aktywności komórek NK oraz nasilenia produkcji immunoglobulin. Dane dotyczące działania litu na erytropoezę są niejednoznaczne. Wpływ litu na komórki krwi umożliwia jego zastosowanie w leczeniu zaburzeń hematologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem neutropenii wrodzonych i nabytych, m.in. idiopatycznych (w tym w zespole Felty'ego, przewlekłej łagodnej neutropenii, zespole Shwachmana–Diamonda), poinfekcyjnych, jatrogennych czy w anemii plastycznej. W zwierzęcym modelu AIDS (MAIDS) obserwowano pobudzenie przez lit hematopoezy, zmniejszenie splenomegalii, limfadenopatii i hipergammaglobulinemii. Odnotowano tolerancję wyższych dawek zidowudyny, odwrócenie mielosupresji i trombocytopenii. Lit działa korzystnie

w neutropenii jatrogennej spowodowanej klozapiną, karbamazepiną, cyklofosfamidem, winblastyną oraz radioterapią. Wpływa pozytywnie na liczbę leukocytów u pacjentów leczonych z powodu limfosarkomy, raka prostaty, chłoniaka Hodgkina, chłoniaka nieziarniczego czy szpiczaka mnogiego. Obserwowano krótszy czas trwania neutropenii, łagodniejsze epizody gorączki neutropenicznej, skrócenie czasu hospitalizacji z powodu gorączki i neutropenii, zmniejszoną śmiertelność wywołaną infekcjami oraz poprawę jakości życia u pacjentów z różnymi postaciami nowotworów leczonych dodatkowo litem. Nie wykazano działania litu na neutropenię w przebiegu glikogenez, przy chemioterapii ostrej białaczki szpikowej oraz w białaczce z dużych ziarnistych limfocytów T.

Effect of lithium on blood cells

It was in 1950 when researchers first noted an increase in the white blood cells count in patients diagnosed with bipolar disorder treated with lithium (Radomski and Fuyat 1950) and similar observations continued to be reported for the next 40 years (Mayfield and Brown 1966; Murphy et al. 1971; Pi et al. 1983; Ozdemir et al. 1994).

Most evidence is available on lithium increasing the granulocyte count in peripheral blood. Stein et al. found in 1978 that neutrophilia present in 6 healthy volunteers taking 900 mg of lithium per day was caused by increased myeloid production of granulocytes (myelopoiesis) and not their transfer from marginating pool to circulating pool. Tisman et al. (1973) found that the lithium carbonate treatment causes an increase in the binding capacity of vitamin B12, which is a parameter indirectly indicating the total count of granulocytes in the body. Shopsin et al. (1981) showed directly that lithium induces leukocytosis in bipolar patients. Neutrophilia normally occurs in the first week of lithium administration, remains on a stable level during the treatment and does not exceed the original level by more than 1.5 times. The precise dose of lithium causing neutrophilia has not been determined; however, a correlation was found between the neutrophiles count increase and the lithium concentration in the range of 0.2–0.9 mmol/l, both in patients and healthy individuals (Ricci et al. 1981; Stein et al. 1981). Higher doses did not cause additional neutrophilia intensification.

Lithium may also influence the functioning of granulocytes. Capodicasa et al. (2000) found an increase in the concentration of neutrophil elastase (a marker of its activity and bactericidal properties) in 15% of patients suffering from depression. Perez et al. (1980a) reported a case of a 19-year old female with recurrent

staphylococcus and streptococcus skin infections, in whom the administration of lithium decreased the concentration of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in neutrophiles and brought back the normal chemotaxis processes. Azzara et al. (1986) determined that lithium repairs the deficits of neutrophiles chemotaxis in patients taking vinblastine. Lithium may intensify the neurofiles chemotaxis by substituting sodium in the mechanism of membrane countertransport ($\text{Na}^+ - \text{H}^+$), a property not found in potassium, rubidium or caesium. Lithium also stimulates chemotaxis indirectly by blocking the activity of substances, which increase the concentration of cAMP (Simchowicz 1988). Cohen et al. (1979) reported normal processes of migration, chemotaxis, phagocytose and bactericidal properties of neutrophiles in 5 patients taking lithium. Rothstein et al. (1978) showed in a group of 12 patients, that lithium administration increased the total count of circulating neutrophiles, enhanced their production, while not disturbing the migration processes. Other researchers have found a decreased bactericidal activity of granulocytes as a result of the excessive activation of the microtubules system (Friedenberg and Marx 1980). *In vitro* studies have shown that lithium in therapeutical concentrations does not influence the parameters of metabolic activity of neutrophiles, such as the production of reactive forms of oxygen, chemiluminescence or fungicidal activity. A study on the influence of lithium on the mononuclear phagocyte system (MPS) found lithium to increase the number of cells of the granulocyte and monocyte pathways (Petrini et al. 1986). An increased incorporation of thymidine was observed (Shenkman et al. 1978) together with stimulation of monocyte phagocytosis with the latex suspension and a return to normal chemotaxis of granulocytes (PMN, polymorphonuclear leukocyte) in response

to chemotactic factors (Perez et al. 1980b). Wysocki et al. (1981) showed that the neutrophil count increased and their adhesion decreased after 10 days of lithium therapy in a group of 10 patients diagnosed with mental disorders, suggesting that the observed granulocytosis may result from the prolonged survival time of cells in vascular bed rather than from enhancement of cell proliferation in bone marrow.

Joffe et al. (1984) concluded that lithium increases the blood platelet count. Later it was shown that it enhances megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis (Gallicchio et al. 1986). Balon et al. (1986) presented thrombophilia in the group of 12 patients on lithium monotherapy as compared to the polytherapy group, the group with no medications, the group with panic attacks and the control group. In the study of Carulli et al. (1986), in some patients with lymphomas, lithium in the dose of 900 mg per day administered for 21 days increased the blood platelet count. Agarwal et al. (1989) found that in the group of 17 patients with pancytopenia induced by cytotoxic treatment there was an increase of granulocyte and blood platelet counts as a result of a 2-week lithium therapy. Hager et al. (2001) show that lithium increases the blood platelet count in persons with thrombocytosis after chemo- and radiotherapy, and also stimulates the release of colony stimulating factor (CSF) and proliferation of neutrophils and interleukin IL-1, IL-6 and the tumour necrosis factor- α (TNF- α). Other researchers did not observe any effect of lithium on thrombocytopenia induced by anti-tumour treatment (Ricevuti et al. 1985). Meltzer et al. (1982) showed an increase of the blood platelet monoamine oxidase activity in the group of 33 patients with the bipolar affective disorder and schizoaffective disorder, which correlated with the duration of treatment. Imandt et al. (1977) stated that lithium can increase the aggregation of blood platelets.

Data regarding the effect of lithium on erythropoiesis vary. Kuwabara (1990) observed an increase in colony forming for erythrocytes (CFU-E, a colony forming unit-erythroid) by 46% *in vitro* after administering 1 mmol of lithium carbonate, while there was no effect on the haematocrit value upon oral administration. Kanwar and Raina (1988) observed an increase in erythrocyte count and haematocrit value in young and mature rats as compared to the control group. Some researchers did not observe any changes in the erythrocyte count (Bille et al. 1984). Boggs and Joyce (1983) in their broad review conclude that lithium increases the neutrophil, eosinophil, monocyte and blood platelet counts, however, it has no effect on the erythrocyte and lymphocyte counts in humans.

Some studies reveal that lithium causes a decrease in lymphocyte-T production and, on the other hand, it intensifies their activity. In patients treated with lithium, a lower number of lymphocyte-T colonies was observed as compared to the control group. Some authors suggest

that lithium modulates haematopoiesis towards granulopoiesis to the disadvantage of lymphopoiesis (Fernandez and MacSween 1980). On the other hand, Verma et al. (1982) show that lithium blocks the inhibitory activity of interferon to differentiation towards granulocytes, and this effect is independent of the influence on lymphocytes-T. Some researchers reported that there is no effect of lithium on the proportion of lymphocytes T and B (Sengar et al. 1982); others showed a continuous change in the ratio of CD4 to CD8 lymphocytes. In the group of 37 patients treated with lithium a decrease in CD4 lymphocytes was observed as compared to the control group. Lithium was changing the CD4/CD8 ratio, which was negatively correlated with therapy duration (Wahlin et al. 1984). Rybakowski et al. (1993) observed in the group of 35 patients suffering from bipolar disorder treated prophylactically with lithium a higher leukocyte and neutrophil counts as compared to patients on fluoxetine therapy and patients with unipolar disorder not receiving medications as well as a higher lymphocyte counts as compared to the group treated with fluoxetine. Furthermore, higher lymphocyte T4, lymphocyte B and NK cells (natural killer) values were also observed as compared to patients with depression, while the most beneficial effects were observed with the treatment lasting over two years. Lithium modulates a few aspects of lymphocyte functions, e.g. it increases the response to mitogenes (phytohemagglutinin) (Ridgway et al. 1986), counteracts the inhibiting effect of histamine on lymphocytes T (Hall et al. 1990), stimulates immunoglobulin production, both immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM) (Wilson et al. 1989) and also inhibits the activity of the suppressor lymphocytes T which, in turn, inhibit haematopoiesis. Weetman et al. (1982) observed in their study that lithium induces 10-fold increase in immunoglobulin synthesis. Irvine et al. (1986) revealed that lymphocytes derived from 12 patients treated with lithium did not inhibit the granulocyte colonies forming. The authors suggest that lithium-induced granulocytosis can result from the primary modulation of lymphocyte function.

Sharma et al. (1982) noted the lithium-induced increase of NK cells activity after incubation of peripheral blood with mitogens, such as phytohemagglutinin or concanavalin A, and the maximum effect was observed on the third day with accompanying increase of interferon production. Fuggetta et al. (1988) report an increase in the count of precursor NK cells and an increase of NK cells activity under the influence of lithium; however, it is impossible to reverse the toxic effect of cyclophosphamide on NK cells. Wu and Cai (1992) report an increase in the activity of lymphokine-activated killer lymphocytes (LAK) — a subpopulation of NK cells under the influence of lithium, probably through a reduction of cAMP concentrations.

The most significant effects of lithium on the hematopoietic system are listed in Table 1.

Table 1 Most important effects of lithium on the hematopoietic system.

<ul style="list-style-type: none"> • Stimulation of leukopoiesis (in particular, granulopoiesis) and megakaryocytopoiesis • Modulation of granulocyte and macrophage activity • Decrease in lymphocytes count but enhancement of their activity • Direct and indirect influence on hematopoietic stem cells (HSC) • Release of growth factors and cytokines: GM-CSF, IL-2, IL-6, TNF-α • Inhibition of GSK-3 enzyme and activation of WNT/β-catenin signalling pathway • Decrease of cAMP concentration

Application of lithium in haematology and oncology

Various study results have been published, which describe the efficacy of lithium in the treatment of haematological disorders, mainly granulocytopenia. The best results were observed in patients with a reduced production of the granulocyte colony-stimulating factor; however, adding lithium to the culture of bone marrow cells from patients with normal or increased G-CSF concentration did not lead to enhancement of granulocyte colony formation (Robinson et al. 1980). Lithium has a beneficial effect in congenital neutropenias, e.g. idiopathic (including Felty's syndrome, chronic mild neutropenia, Shwachman-Diamond syndrome), post-infection, iatrogenic or aplastic anaemia.

Gupta et al. (1975) described a positive effect of lithium in 10 patients with the Felty's syndrome. After a week of administering 900 mg of lithium per day, an increase in absolute neutrophil count by 138% to 617% of the initial value was observed, depending on the lithium concentration in plasma, while the effect disappeared after drug withdrawal. Schapire et al. (1977) report a reduction in the number and duration of infections in patients with Felty's syndrome treated with lithium. Mant et al. (1986) described beneficial effects in three out of six patients with a severe form of neutropenia. Furthermore, interesting case reports have been published. Pazdur and Rossof (1981) state that in a 61-year-old cancer patient with Felty's syndrome and after splenectomy, the lithium treatment lead to an increase in neutrophil count, which enabled to carry out the planned chemotherapy.

Carulli et al. (1984) observed leucocytosis, intensification of chemotaxis and phagocytosis processes as well as an improvement in the test assessing the bone marrow reserve of granulocytes in a female patient with a chronic mild neutropenia. Once lithium was discontinued, the parameters returned to previous values. Barrett et al.

(1977) observed an increase in the neutrophil count and infection withdrawal upon lithium therapy in a child with congenital neutropenia, while Chan et al. (1981) showed a beneficial effect of lithium only in one patient with a low CSA (colony stimulating activity) in a group of five children with chronic neutropenias. For the first time in 1988, a positive effect of lithium salt on neutrophil migration in an 11-month-old patient with the Shwachman-Diamond syndrome has been observed (Azzara et al. 1988). The authors explain the therapeutic properties of lithium by its effect on the microtubules system (Azzara et al. 1991).

Studies on mice with a disease similar to the human AIDS (referred to as mice AIDS or MAIDS) showed that lithium effectively stimulates hematopoiesis (Gallicchio et al. 1995). At lithium concentrations of 0.4-0.8 mmol/l, an increase of myeloid (CFU-GM), erythroid (BFU-E) and megakaryocyte (CFU-Meg) progenitor cells was observed as well as an increase in the neutrophil and lymphocyte counts, lower decreases of haematocrit values, leukocyte and thrombocyte counts and less severe splenomegaly, lymphadenopathy and hypergammaglobulinemia. In the earlier study of 1993 (Gallicchio et al. 1993a), it was observed that 100% of mice with MAIDS which were administered lithium survived as compared to 100% mortality of mice without lithium. Some scientists reported that lithium reverses myelosuppression and thrombocytopenia caused by zidovudine therapy, with a slight effect on anaemia (Gallicchio et al. 1993b). Neutrophilia, increased haematopoiesis and tolerance of higher zidovudine doses were observed, without toxicity symptoms (Herbert et al. 1988).

Lithium has a beneficial effect in iatrogenic neutropenia cases induced by clozapine, carbamazepine and anti-tumour medications, such as cyclophosphamide or vinblastine as well as radiotherapy. It was described that lithium both prevents and treats neutropenia induced by clozapine. Silverstone (1998) presented a case of a 29-year-old patient suffering from schizophrenia, in whom clozapine was discontinued because of neutropenia. Due to lack of effectiveness of other anti-psychotic medications, after 3 years the medication was re-introduced. Administering lithium (concentration of 0.8-1 mmol/l in plasma) for 3 weeks prior to clozapine introduction prevented neutropenia, and in the period of a 2-3-month observation the neutrophil values remained stable. Pinninti et al. (2010) and Suraweera et al. (2014) described cases of other patients, in whom adding lithium prevented from neutropenia during clozapine therapy.

In *in vitro* studies administering lithium prior to or simultaneously with carbamazepine (CBZ) reversed the adverse activity of CBZ on progenitor cells of the granulocyte (CFU-GM), erythrocyte (BFU-E) and megakaryocyte (CFU-Meg) pathways. This effect was not observed when lithium was introduced 24 hours after carbamazepine introduction (Gallicchio and Hulette 1989). Kramlinger

and Post (1990) observed an increase in leukocyte count, mainly neutrophils, after adding lithium in the group of 23 patients with affective disorders, in whom leukopenia induced by carbamazepine occurred.

Mice receiving cyclophosphamide in combination with lithium had higher leukocyte concentrations, increased renewal of pluripotent stem cells and a higher percentage of these cells found in the active cell cycle as compared to mice without lithium (Gallicchio 1986). The trials on dogs and mice showed that adding lithium to the lethal doses of cyclophosphamide prevented the death of the animals (Joyce and Chervenick 1980). Lithium did not prevent from neutropenia and thrombocytopenia; however, it accelerated the return of normal values of WBC and thrombocytes in vinblastine treatment, having a positive effect on CFU-GM and CFU-Meg (Gallicchio 1987). Lithium protects from a drug-induced leukopenia in patients suffering from lymphosarcoma and has a beneficial effect in chemotherapy-induced myelosuppression in prostate cancer (Catane et al. 1977). An increase in WBC and neutrophils in patients with a drug-induced neutropenia in the course of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma was noted (Iavorkovskii et al. 1984). It was observed in the animal model that lithium-induced granulopoiesis after irradiation with sub-lethal doses is mediated by the increased sensitivity of CFU-GM to CSF and the increase of CFU-GM production, and not by the increase of G-CSF concentration (Gallicchio et al. 1985). A synergistic effect of lithium and prednisolone was observed in the treatment of neutropenia with a various aetiology, including chemo- and radiotherapy-induced. The authors suggest that the best effects are to be obtained with the introduction of prednisolone on the fourth day upon lithium therapy onset (Iavorkovskii i Iavorkovskii 1985).

Administering lithium to patients with small-cell lung carcinoma treated with chemo- and radiotherapy caused a shorter time of neutropenia, less severe febrile neutropenia episodes, shorter hospitalization due to fever and neutropenia, lower infection-induced mortality rate. The authors point out that an improvement in haematological parameters associated with lithium therapy can reduce the infection risk in patients treated with chemotherapy (Lyman et al. 1980). In 1970s and 1980s, various experimental trials were carried out which consisted in adding lithium to chemotherapy in patients with acute leukaemia. Charon et al. (1980) and Turner et al. (1979) in their controlled placebo trial obtained a shortening of neutropenia duration. Stein et al. (1979), by administering 900 mg of lithium per day to patients, obtained shortening of this time from 24 to 16 days as compared to the group without lithium, however, there were no differences in the lowest count of neutrophils after chemotherapy (the co-called nadir). An interesting epidemiological observation was made by Frenkel and Herbert (1974), who noted a reverse dependency between

the concentration of lithium ions in drinking water and the incidence of acute myeloid leukaemia.

It was also proved that lithium reduces chronic neutropenia induced by chemo- and radiotherapy (Hager et al. 2002). In 100 patients with various forms of carcinoma, in whom the therapy was discontinued an average 251 or 565 days before, lithium was administered for 8 ± 4 days (2-23 days) on average, and the concentrations in blood were 0.3-1.2 mmol/l. An increase of leukocyte count was observed from the third day of treatment. The highest increase was observed in the values of neutrophils, eosinophils and lymphocytes. In 85% of patients the lithium-induced immunostimulation was observed in the form of granulocyte count increase. The authors suggest that administering lithium during the anti-tumour therapy can be a good prophylaxis, reducing the infection risk, shortening the duration of fever as well as hospitalisation and improving the quality of life.

No effect of lithium was observed on neutropenia occurring in the course of glycogen storage diseases (glycogenoses) (Mahoney et al. 1987), chemotherapy of acute myeloid leukaemia (Scarffe and Chang 1989), in the leukaemia of T-cell large granular lymphocytes (Scurabotto et al. 1989) and in some cases of iatrogenic neutropenia (Worthington 1990).

In the animal model (melanoma-induced mice), the treatment combining vinblastine, bleomycin and lithium was more effective than chemotherapy alone (Ballin et al. 1983). Azinian-Zavareh et al. (2012) showed *in vitro* that lithium increases apoptosis of the hormone-dependent human cells of prostate cancer (LNCaP cells) in the presence of etoposide. The authors postulate the role of lithium as an inhibitor of glycogen synthase kinase β (GSK- β) in the modulation of androgen receptor activity and arresting tumor cells in S phase of the cell cycle, which increases the effectiveness of cytostatic drugs.

In 1979, it was Blum who showed a positive effect of lithium in aplastic anaemia. In 1999, a case of a 16-year-old female patient with a severe drug-resistant aplastic anaemia was described, in whom the administration of a combined therapy of androgen derivatives with lithium carbonate in the dose of 600 mg brought an unexpected improvement of health condition and enabled the discontinuation of blood transfusions. Once the dose was increased to 1200 mg, the patient did not require undergoing platelet transfusions, either. Consequently, after 6 months blood counts returned to normal. Discontinuation of lithium led to the relapse of leukopenia and thrombocytopenia, and its re-introduction — normalisation of laboratory tests parameters (Amano et al. 1999).

Polish literature presents a few papers regarding the effect of lithium on the hematopoietic system (Ludyga et al. 1980; Blicharski and Bodzoń 1982; Krzakowski et al. 1983; Korycka and Robak 1989). The journal "Urologia Polska" published in 1984 an original paper which presented the effect of lithium on blood cells in 18 carcinoma

patients (bladder cancer, malignant testicular cancer, clear cell carcinoma of the kidney) treated with cytostatic agents (Zdrojowy 1984). On the fifth day of lithium therapy in the dose of 1 gram per day, the increase in leukocyte count was observed, which reached its peak on the tenth day of therapy. Moreover, lymphocytopenia was also observed with no changes in the thrombocyte count.

Summary

The influence of lithium on the hematopoietic system shows its unique properties, exceeding the treatment

of psychiatric disorders (Plotnikov et al. 2014). It is now believed that lithium acts at the level of hematopoietic stem cells and its two main mechanisms of action include the inhibition of the GSK-3 enzyme and the activation of the WNT/ β -catenin signalling pathway. Researches on proliferative effect of lithium on hematopoietic stem cells (HSCs) known since 1970s are currently being continued in the studies on the influence of lithium on the neural and mesenchymal stem cells. Potential new findings may lead to the use of lithium in the treatment of both hematological disorders as well as neurodegenerative or orthopedic diseases. ■

Wpływ litu na komórki krwi

W 1950 roku po raz pierwszy zauważono, że u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) leczonych litem występuje zwiększenie liczby białych krwinek (WBC, *white blood cells*) (Radomski i Fuyat 1950), a obserwacje te powtarzały się przez ponad 40 kolejnych lat (Mayfield i Brown 1966; Murphy i wsp. 1971; Pi i wsp. 1983; Ozdemir i wsp. 1994).

Najlepiej udokumentowany jest wpływ litu na wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilów) we krwi obwodowej. Stein i wsp. w 1978 roku, podając grupie sześciu zdrowych ochotników lit w dawce 900 mg na dobę, po raz pierwszy stwierdzili, że zaobserwowana neutrofilia spowodowana jest zwiększoną szpikową produkcją granulocytów obojętnochłonnych (mielopoezą), a nie ich przesunięciem z puli brzeżnej do puli krążącej. Tisman i wsp. (1973) zaobserwowali, że leczenie węglanem litu powoduje wzrost zdolności wiązania witaminy B12, parametru pośrednio opisującego całkowitą pulę granulocytów w organizmie. Shopsisin i wsp. (1981) stwierdzili bezpośrednio, że lit indukuje leukocytozę u pacjentów z ChAD. Neutrofilia zwykle pojawia się w pierwszym tygodniu stosowania litu i utrzymuje się na podobnym poziomie w czasie leczenia, nie przekraczając wartości 1,5 raza większych od poziomu wyjściowego. Nie ustalono dokładnej dawki litu, która powodowałaby neutrofilie, natomiast wykazano korelację między wzrostem liczby neutrofilów a stężeniem litu w zakresie 0,2–0,9 mmol/l, zarówno u pacjentów, jak i osób zdrowych (Ricci i wsp. 1981; Stein i wsp. 1981). Wyższe dawki leku nie powodowały dalszego nasilenia neutrofilii.

Lit może również wpływać na funkcję granulocytów obojętnochłonnych. Capodicasa i wsp. (2000) zaobserwowali u 15% pacjentów z depresją zwiększenie stężenia elastazy neutrofilów – markera ich aktywności i właściwości bakteriobójczych. Perez i wsp. (1980a) opisali przypadek

29-letniej kobiety z nawracającymi gronkowcowymi i paciorkowcowymi infekcjami skóry, u której podawanie litu zmniejszyło stężenia cyklicznego adenozyńmonofosforanu (cAMP) w neutrofilach i przywróciło prawidłowe procesy chemotaksji. Azzara i wsp. (1986) stwierdzili, że lit naprawia deficyty chemotaksji neutrofilów u osób otrzymujących winblastynę. Lit może nasilać chemotaksję neutrofilów poprzez zastąpienie sodu w mechanizmie przeciwtransportu błonowego (Na^+/H^+), natomiast właściwości takich nie wykazują potas, rubid czy cez. Lit stymuluje chemotaksję również pośrednio, blokując działanie substancji zwiększających stężenie cAMP (Simchowicz 1988). Cohen i wsp. (1979) stwierdzili prawidłowe procesy migracji, chemotaksji, fagocytozy oraz właściwości bakteriobójcze neutrofilów u 5 pacjentów otrzymujących lit. Rothstein i wsp. (1978) wykazali w grupie 12 pacjentów, że lit zwiększa całkowitą liczbę krążących neutrofilów, przyspiesza ich produkcję, jednocześnie nie zaburzając procesów migracji. Inni autorzy stwierdzali upośledzenie zdolności bakteriobójczych granulocytów obojętnochłonnych jako efekt nadmiernej aktywacji systemu mikrotubul (Friedenberg i Marx 1980). W badaniach *in vitro* wykazano, że lit w stężeniach terapeutycznych nie wpływa na parametry aktywności metabolicznej neutrofilów, takie jak produkcja reaktywnych form tlenu, chemiluminescencja czy aktywność grzybobójcza. Badanie wpływu litu na komórki układu fagocytarnego – MPS (ang. *mononuclear phagocyte system*) wykazało, że zwiększa on liczbę komórek szlaku zarówno granulocytarnego, jak i monocytarnego (Petrini i wsp. 1986). Obserwowano zwiększoną inkorporację tymidyny (Shenkman i wsp. 1978), stymulację fagocytozy monocytów przy użyciu zawiesiny lateksu oraz przywrócenie prawidłowej chemotaksji granulocytów (PMN, *polymorphonuclear leukocyte*) w odpowiedzi na czynniki chemotaktyczne (Perez i wsp. 1980b). Wysocki i wsp. (1981) stwierdzili zwiększenie liczby neutrofilów oraz zmniejszenie ich adhezji po 10 dniach podawania

litu w grupie 10 pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń psychicznych, sugerując, że obserwowana granulocytoza może raczej wynikać z przedłużonego czasu przeżycia komórek w łożysku naczyniowym niż z nasilenia proliferacji komórek w szpiku.

Joffe i wsp. (1984) stwierdzili, że lit zwiększa liczbę płytek krwi, a następnie wykazano, że nasila megakariocytopenię i trombopenię (Gallicchio i wsp. 1986). Balon i wsp. (1986) stwierdzili trombofilię w grupie 12 pacjentów leczonych litem w monoterapii, w porównaniu z grupą poddaną politerapii, z grupą bez leków, z grupą z napadami paniki oraz kontrolną. W badaniu Carulli i wsp. (1986), u niektórych pacjentów z chłoniakami lit w dawce 900 mg na dobę podawany przez 21 dni zwiększał liczbę płytek krwi. Agarwal i wsp. (1989) u 17 pacjentów z pancytopenią spowodowaną leczeniem cytotoksycznym, stwierdzili wzrost ilości granulocytów i płytek krwi w wyniku dwutygodniowego leczenia litem. Hager i wsp. (2001) wskazują, że lit zwiększa liczbę płytek krwi u osób z trombocytopenią po chemio- lub radioterapii, a także pobudza uwalnianie czynnika stymulującego tworzenie kolonii (CSF, *colony stimulating factor*) i proliferację neutrofilów oraz interleukiny IL-1, IL-6 i czynnika martwicy nowotworu- α (TNF- α). Inni badacze nie obserwowali wpływu litu na trombocytopenię spowodowaną leczeniem przeciwnowotworowym (Ricevuti i wsp. 1985). Meltzer i wsp. (1982) wykazali wzrost aktywności monoaminooksydazy płytkowej w grupie 33 pacjentów z ChAD i zaburzeniem schizofrenicznym, który korelował z czasem leczenia. Imandt i wsp. (1977) stwierdzili, że lit może zwiększać agregację płytek krwi.

Dane dotyczące wpływu litu na erytropozę są zróżnicowane. Kuwabara (1990) zaobserwował wzrost tworzenia kolonii dla erytrocytów (CFU-E, *colony forming unit-erythroid*) o 46% *in vitro* po dodaniu 1 mmol węglanu litu, natomiast brak wpływu na wartość hematokrytu po podaniu doustnym. Kanwar i Raina (1988) stwierdzili wzrost liczby erytrocytów i wartości hematokrytu u młodych i dorosłych szczurów, w porównaniu z grupą kontrolną. Część badaczy nie obserwowала zmian w liczbie erytrocytów (Bille i wsp. 1984). Boggs i Joyce (1983) w szerokim przeglądzie badań podsumowują, że lit zwiększa liczbę neutrofilów, eozynofili, monocytów i płytek krwi, nie wpływa natomiast na liczbę erytrocytów i limfocytów u ludzi.

Część badań wskazuje, że lit powoduje zmniejszenie produkcji limfocytów T, z drugiej strony nasila ich aktywność. U pacjentów leczonych litem stwierdzono mniejszą liczbę kolonii limfocytów T – w porównaniu z kontrolą. Niektórzy autorzy sugerują, że lit moduluje hematopoezę w kierunku granulopozy, na niekorzyść limfopozy (Fernandez i MacSween 1980). Z kolei Verma i wsp. (1982) wskazują, że lit znosi hamujące działanie interferonu na różnicowanie w kierunku granulocytów, a efekt ten jest niezależny od wpływu na limfocyty T. Niektórzy badacze donosili o braku wpływu litu na proporcję limfocytów T i B (Sengar i wsp. 1982), inni wykazali stałą

zmianę stosunku limfocytów CD4 do CD8. W grupie 37 pacjentów leczonych litem stwierdzono spadek liczby limfocytów CD4 w porównaniu z kontrolą. Lit zmieniał stosunek CD4/CD8, który był negatywnie skorelowany z czasem trwania terapii (Wahlin i wsp. 1984). Rybakowski i wsp. (1993) w grupie 35 pacjentów z ChAD leczonych profilaktycznie litem stwierdzili wyższą liczbę leukocytów oraz neutrofilów, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi fluoksetynę oraz pacjentami z chorobą afektywną jednobiegunową nieotrzymującymi leków oraz wyższe wartości limfocytów w porównaniu z grupą leczoną fluoksetyną. Stwierdzono także wyższe wartości limfocytów T4, limfocytów B i komórek NK (ang. *natural killer*), w porównaniu z pacjentami z depresją, przy czym najkorzystniejsze efekty obserwowano przy leczeniu trwającym ponad dwa lata. Lit moduluje kilka aspektów funkcji limfocytów, m.in. zwiększa odpowiedź na mitogeny (fitohemaglutyninę) (Ridgway i wsp. 1986), przeciwdziała hamującemu wpływowi histaminy na limfocyty T (Hall i wsp. 1990), stymuluje produkcję immunoglobulin, zarówno immunoglobuliny G (IgG), jak i immunoglobuliny M (IgM) (Wilson i wsp. 1989) oraz hamuje aktywność limfocytów T supresorowych, które z kolei hamują hematopoezę. W badaniu Weetmana i wsp. (1982) stwierdzono, że lit 10-krotnie zwiększał syntezę immunoglobulin. Irvine i wsp. (1986) stwierdzili, że limfocyty pochodzące od 12 pacjentów leczonych litem nie hamują tworzenia kolonii granulocytów. Autorzy sugerują, że granulocytoza indukowana litem może wynikać z pierwotnej modulacji funkcji limfocytów.

Sharma i wsp. (1982) odnotowali zwiększenie pod wpływem litu aktywności komórek NK, po inkubacji krwi obwodowej z mitogenami, takimi jak fitohemaglutynina czy konkanawalina A, a maksymalny efekt obserwowano trzeciego dnia, z towarzyszącym wzrostem produkcji interferonu. Fuggetta i wsp. (1988) podają wzrost liczby prekursorowych komórek NK oraz zwiększenie aktywności komórek NK pod wpływem litu, natomiast brak możliwości odwrócenia toksycznego wpływu cyklofosfamidu na komórki NK. Wu i Cai (1992) podają zwiększenie aktywności limfocytów LAK (ang. *lymphokine-activated killer*) – subpopulacji komórek NK pod wpływem litu, prawdopodobnie poprzez zmniejszenie stężeń cAMP.

Najważniejsze działania litu na układ krwiotwórczy zostały wymienione w tabeli 1.

Tabela 1 Najważniejsze efekty działania litu na układ krwiotwórczy

- Stymulacja leukopozy (w szczególności granulopozy) oraz megakariocytopozy
- Modulacja aktywności granulocytów i makrofagów
- Zmniejszenie ilości limfocytów, ale nasilenie ich aktywności
- Bezpośredni i pośredni wpływ na hematopoetyczne komórki macierzyte (HSC)
- Uwalnianie czynników wzrostu i cytokin: GM-CSF, IL-2, IL-6, TNF- α
- Hamowanie enzymu GSK-3 oraz aktywacja ścieżki sygnałowej WNT/ β -kateniny
- Zmniejszenie stężenia cAMP

Zastosowanie litu w hematologii i onkologii

Opublikowano wiele badań mówiących o skuteczności litu w leczeniu zaburzeń hematologicznych, głównie granulocytopenii. Najlepsze efekty obserwowano u pacjentów ze zmniejszoną produkcją czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF – *granulocyte colony-stimulating factor*), natomiast dodanie litu do hodowli komórek szpiku kostnego, pochodzących od pacjentów z prawidłowym lub zwiększonym stężeniem G-CSF, nie powodowało nasilenia tworzenia kolonii granulocytów (Robinson i wsp. 1980). Lit działa korzystnie w neutropeniach wrodzonych i nabytych, m.in. idiopatycznych (w tym w zespole Felty'ego, przewlekłej łagodnej neutropenii, zespole Shwachmana–Diamonda), poinfekcyjnych, jatrogennych czy w anemii aplastycznej. Gupta i wsp. (1975) opisali korzystny efekt litu u 10 pacjentów z zespołem Felty'ego. Po tygodniu podawania 900 mg litu na dobę obserwowano wzrost całkowitej liczby neutrofilów (ACN – *absolute neutrophil count*) o 138% do 617% wartości wyjściowej, w zależności od stężenia litu w osoczu, przy czym efekt zanikał po odstawieniu leku. Schapira i wsp. (1977) podają zmniejszenie liczby i czasu trwania infekcji u pacjentów z zespołem Felty'ego leczonych litem. Mant i wsp. (1986) opisali korzystne efekty u trzech z sześciu pacjentów z ciężką postacią choroby, natomiast Isasi i wsp. (1989) nie odnotowali poprawy u pacjentki z ciężką neutropenią. Opublikowano również interesujące doniesienia kazuistyczne. Pazdur i Rossof (1981) podają, że u 61-letniego pacjenta z chorobą nowotworową oraz zespołem Felty'ego, po splenektomii, leczenie litem przyniosło wzrost liczby neutrofilów, co umożliwiło przeprowadzenie planowanego leczenia chemioterapią.

Carulli i wsp. (1984) zaobserwowali leukocytozę, nasilenie procesów chemotaksji i fagocytozy oraz poprawę w teście oceniającym rezerwę szpikową granulocytów u kobiety z przewlekłą łagodną neutropenią. Po odstawieniu litu parametry wróciły do poprzednich wartości. Barrett i wsp. (1977) stwierdzili wzrost liczby neutrofilów i ustąpienie infekcji po zastosowaniu litu u dziecka z wrodzoną neutropenią, natomiast Chan i wsp. (1981) w grupie pięciorga dzieci z przewlekłymi neutropeniami wykazali korzystny efekt litu jedynie u jednego pacjenta z niskim wskaźnikiem CSA (*colony stimulating activity*). W 1988 roku po raz pierwszy zaobserwowano korzystny wpływ soli litu na migrację neutrofilów u 11-miesięcznego pacjenta z zespołem Shwachmana–Diamonda (Azzara i wsp. 1988). Autorzy tłumaczą terapeutyczne działania litu wpływem na układ mikrotubul (Azzara i wsp. 1991).

Badania na myszach z chorobą podobną do ludzkiego AIDS (zwaną *mysim AIDS* lub *MAIDS*) wykazały, że lit skutecznie pobudza hematopoezę (Gallicchio i wsp. 1995). Przy stężeniach litu 0,4–0,8 mmol/l obserwowano zwiększenie mieloidalnych (CFU-GM), erytroidalnych (BFU-E) i megakariocytowych (CFU-Meg) komórek progenitorowych, zwiększenie liczby neutrofilów i limfocytów,

mniejsze spadki wartości hematokrytu, liczby białych krwinek i płytek oraz mniejsze nasilenie splenomegalii, limfadenopatii i hipergammaglobulinemii. We wcześniejszym badaniu, z 1993 roku (Gallicchio i wsp. 1993a), stwierdzono 100-proc. przeżywalność myszy z *MAIDS*, którym podawano lit, w porównaniu ze 100-proc. śmiertelnością osobników bez litu. Część badaczy stwierdziła, że lit odwraca mielosupresję i trombocytopenię spowodowaną leczeniem zidowudyną, ze słabym wpływem na anemię (Gallicchio i wsp. 1993b). Obserwowano neutrofilię, nasilenie hematopoezy i tolerancję wyższych dawek zidowudyny, bez objawów toksyczności (Herbert i wsp. 1988).

Lit działa korzystnie w przypadkach neutropenii jatrogennej spowodowanej klozapiną, karbamazepiną, lekami przeciwnowotworowymi, takimi jak cyklofosfamid czy winblastyna, oraz radioterapią. Opisywano, że lit zarówno zapobiega, jak i leczy neutropenię spowodowaną klozapiną. Silverstone (1998) przedstawił przypadek 29-letniego pacjenta chorującego na schizofrenię, u którego odstawiono klozapinę z powodu neutropenii. Z powodu braku efektywności innych leków przeciwpsychotycznych po 3 latach zdecydowano o ponownym włączeniu leku. Podawanie litu (stężenie 0,8–1 mmol/l w osoczu) przez 3 tygodnie przed włączeniem klozapiny zapobiegło wystąpieniu neutropenii, a w okresie 2–3-miesięcznej obserwacji wartości neutrofilów pozostały stabilne. Pinninti i wsp. (2010) oraz Suraweera i wsp. (2014) opisali przypadki kolejnych pacjentów, u których dołączenie litu zapobiegło wystąpieniu neutropenii w czasie leczenia klozapiną.

W badaniach *in vitro* podawanie litu przed lub jednocześnie z karbamazepiną (CBZ) odwracało niekorzystne działanie CBZ na komórki progenitorowe szlaku granulocytarnego (CFU-GM), czerwono krwinkowego (BFU-E) i megakariocytarnego (CFU-Meg). Efektu tego nie obserwowano, gdy lit włączono 24 godziny po wprowadzeniu karbamazepiny (Gallicchio i Hulette 1989). Kramlinger i Post (1990) obserwowali wzrost ilości białych krwinek, głównie neutrofilów, po dołączeniu litu w grupie 23 pacjentów z zaburzeniami nastroju, u których wystąpiła leukopenia indukowana leczeniem karbamazepiną.

Myszy otrzymujące cyklofosfamid łącznie z litem miały wyższe stężenia białych krwinek, zwiększoną odnowę pluripotencjalnych komórek macierzystych oraz większy procent tych komórek znajdujących się w aktywnym cyklu komórkowym, w porównaniu z myszami bez litu (Gallicchio 1986). Badania na psach i myszach pokazały, że dodanie litu do letalnych dawek cyklofosfamidu, zapobiegało śmierci zwierząt (Joyce i Chervenick 1980). Lit nie zapobiegał wystąpieniu neutropenii i trombocytopenii, przyspieszał natomiast powrót prawidłowych wartości WBC i płytek krwi po leczeniu winblastyną, wpływając korzystnie na CFU-GM i CFU-Meg (Gallicchio 1987). Lit chroni przed polekową leukopenią pacjentów z limfosarkomą oraz działa korzystnie

w przypadku mielosupresji indukowanej chemioterapią w raku prostaty (Catane i wsp. 1977). Stwierdzano wzrost liczby WBC i neutrofilów u pacjentów z polekową neutropenią w przebiegu chłoniaka Hodgkina, chłoniaka niezziarniczego i szpiczaka mnogiego (Iavorkovskii i wsp. 1984). Obserwowano w modelu zwierzęcym, że indukowana litem granulopoeza po naświetlaniach dawkami subletalnymi jest mediowana przez zwiększoną wrażliwość CFU-GM na CSF i wzrost produkcji CFU-GM, a nie przez zwiększenie stężenia G-CSF (Gallicchio i wsp. 1985). Wykazano synergistyczny efekt litu i prednizolonu w leczeniu neutropenii o zróżnicowanej etiologii, w tym spowodowanej chemio- i radioterapią. Autorzy sugerują najlepsze efekty przy włączeniu prednizolonu w czwartym dniu od rozpoczęcia terapii litem (Iavorkovskii i Iavorkovskii 1985).

Podawanie litu u pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuc, leczonych chemio- i radioterapią, spowodowało krótszy czas trwania neutropenii, łagodniejszy przebieg gorączki neutropenicznej, skrócenie hospitalizacji z powodu gorączki i neutropenii, mniejszą śmiertelność spowodowaną infekcjami. Autorzy wskazują, że poprawa parametrów hematologicznych związana z leczeniem litem może zmniejszać ryzyko infekcji u pacjentów leczonych chemioterapią (Lyman i wsp. 1980). W latach 70. i 80. przeprowadzono liczne badania doświadczalne, polegające na dodaniu litu do leczenia chemioterapeutycznego u pacjentów z ostrymi białaczkami. Charon i wsp. (1980) oraz Turner i wsp. (1979) w badaniu kontrolowanym placebo uzyskali skrócenie czasu trwania neutropenii. Stein i wsp. (1979), podając pacjentom lit w dawce 900 mg na dobę, uzyskali skrócenie tego czasu z 24 do 16 dni, w porównaniu z grupą bez litu, natomiast nie wykazano różnic co do najniższej liczby neutrofilów po chemioterapii (tzw. nadir). Ciekawą obserwację epidemiologiczną przedstawili Frenkel i Herbert (1974), stwierdzając odwrotną zależność między stężeniem jonów litu w wodzie pitnej a częstością występowania ostrej białaczki szpikowej.

Wykazano także, że lit redukuje przewlekłą neutropenię powstałą po leczeniu chemioterapią lub radioterapią (Hager i wsp. 2002). U 100 pacjentów z różnymi postaciami nowotworu, u których zakończono leczenie średnio 251 lub 565 dni temu, podawano lit średnio przez 8 ± 4 dni (2–23 dni), a stężenia we krwi wynosiły 0,3–1,2 mmol/l. Wzrost liczby leukocytów obserwowano od 3 dnia leczenia. Największy wzrost zaobserwowano w wartościach neutrofilów, eozynofili i limfocytów. U 85% pacjentów wystąpiła immunostymulacja po podawaniu litu, w postaci zwiększenia liczby granulocytów. Autorzy sugerują, że podawanie litu przy leczeniu przeciwnowotworowym może być dobrym działaniem profilaktycznym, zmniejszającym ryzyko infekcji, skracającym okres gorączki i czas pobytu w szpitalu oraz poprawiającym jakość życia.

Stwierdzono brak wpływu litu na neutropenię występującą w przebiegu chorób szpichreniowych

glikogenu (glikogenoz) (Mahoney i wsp. 1987), przy chemioterapii ostrej białaczki szpikowej (Scarffe i Chang 1989), w białaczce z dużych ziarnistych limfocytów T (Scurabotto i wsp. 1989) oraz w niektórych przypadkach neutropenii jatrogennej (Worthington 1990).

W modelu zwierzęcym (myszy z indukowaną melanomą) leczenie skojarzone winblastyną, bleomycyną i litem było bardziej efektywne niż sama chemoterapia (Ballin i wsp. 1983). Azimian-Zavareh i wsp. (2012) wykazali *in vitro*, że lit nasila apoptozę hormonozależnych ludzkich komórek nowotworowych prostaty (komórki linii LNCaP) w obecności etopozydu. Autorzy postulują rolę litu jako inhibitora kinazy syntazy glikogenu β (GSK- β) w modulowaniu aktywności receptora androgenowego i zatrzymaniu komórek nowotworowych w fazie S cyklu komórkowego, co wpływa na zwiększenie efektywności leków cytostatycznych.

Po raz pierwszy Blum w 1979 roku wykazał korzystny efekt litu w anemii aplastycznej. W 1999 roku opisano przypadek 16-letniej pacjentki z ciężką lekooporną anemią aplastyczną, u której zastosowanie skojarzonej terapii pochodnymi androgenów z węglanem litu w dawce 600 mg, przyniosło nieoczekiwaną poprawę stanu zdrowia oraz umożliwiło zaprzestanie transfuzji krwi. Po zwiększeniu dawki litu do 1200 mg pacjentka nie wymagała również przetoczeń masy płytkowej, a po 6 miesiącach obraz krwi powrócił do normy. Odstawienie litu spowodowało nawrót leukopenii i trombocytopenii, a jego ponowne włączenie – normalizację wyników laboratoryjnych (Amano i wsp. 1999).

W polskim piśmiennictwie znajduje się kilka prac dotyczących wpływu litu na układ krwiotwórczy (Ludyga i wsp. 1980; Blicharski i Bodzoń 1982; Krzakowski i wsp. 1983; Korycka i Robak 1989). W 1984 roku w czasopiśmie „Urologia Polska” ukazała się praca oryginalna przedstawiająca wpływ litu na komórki krwi u 18 pacjentów z chorobą nowotworową (rak pęcherza moczowego, nowotwór złośliwym jądra, rak jasnokomórkowy nerki) leczonych cytostatykami (Zdrojowy 1984). W piątym dniu leczenia litem w dawce 1 gram dziennie zaobserwowano wzrost liczby leukocytów, osiągający maksimum w 10. dniu terapii. Odnotowano także limfocytopenię oraz brak zmian w liczbie płytek krwi.

Podsumowanie

Wpływ litu na układ krwiotwórczy wskazuje na wyjątkowe właściwości tego leku, wykraczające poza leczenie zaburzeń psychiatrycznych (Plotnikov i wsp. 2014). Obecnie uważa się, że lit działa na poziomie hematopoetycznych komórek macierzystych (HSC, *hematopoietic stem cells*), a dwa główne mechanizmy działania dotyczą hamowania enzymu GSK-3 oraz aktywacji ścieżki sygnałowej WNT/ β -kateniny. Znane od lat

70. XX wieku badania nad proliferacyjnym wpływem litu na hematopoetyczne komórki macierzyste (HSC), znajdują obecnie swoją kontynuację w badaniach nad wpływem litu na nerwowe i mezenchymalne komórki

macierzyste. Potencjalne nowe odkrycia przyniosą być może propozycje zastosowania litu w leczeniu zarówno zaburzeń hematologicznych, jak i neurodegeneracyjnych czy ortopedycznych. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania artykułu.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

1. Agarwal SN, Chatterjee B, Tripathi BN, Chandra R. Role of lithium carbonate in pancytopenia following cytotoxic therapy. *J Indian Med Assoc* 1989; 87: 115–116.
2. Amano I, Morii T, Yamanaka T, Tsukaguchi N, Nishikawa K, Narita N i wsp. [Successful lithium carbonate therapy for a patient with intractable and severe aplastic anemia]. *Rinsho Ketsueki* 1999; 40: 46–50.
3. Azimian-Zavareh V, Hossein G, Janzamin E. Effect of lithium chloride and antineoplastic drugs on survival and cell cycle of androgen-dependent prostate cancer LNCap cells. *Indian J Pharmacol* 2012; 44: 714–721.
4. Azzara A, Caracciolo F, Ruocco L, Marini A, Petrini M, Ambrogi F. Human Neutrophil Microtubular System: In Vitro and In Vivo Evidence of Lithium Interference. Red. C. Mauri, R. Sarge; 1986 Chur, Switzerland, Harwood Academic Publishers.
5. Azzara A, Carulli G, Polidori R, Ceccarelli M, Simoni F, Ambrogi F. In vitro restoration by lithium of defective chemotaxis in Shwachman-Diamond syndrome. *Br. J. Haematol.* 1988; 70: 502.
6. Azzarà A, Carulli G, Ceccarelli M, Pucci C, Raggio R, Ambrogi F. In vivo effectiveness of lithium on impaired neutrophil chemotaxis in Shwachman-Diamond syndrome. *Acta Haematol* 1991; 85: 100–102.
7. Ballin A, Aladjem M, Banyash M, Boichis H, Barzilay Z, Gal R i wsp. The effect of lithium chloride on tumor appearance and survival of melanoma-bearing mice. *Br. J. Cancer* 1983; 48: 83–87.
8. Balon R, Berchou R, Lycaki H, Pohl R. The effect of lithium on platelet count. *Acta Psychiatr. Scand.* 1986; 74: 474–478.
9. Barrett AJ, Griscelli C, Buriot D, Faillat A. Lithium therapy in congenital neutropenia. *Lancet* 1977; 2: 1357–1358.
10. Bille PE, Jensen MK, Kaalund Jensen JP, Poulsen JC. Studies on the haematologic and cytogenetic effect of lithium. *Acta Med Scand* 1975; 198: 281–286.
11. Blicharski J, Bodzoń A. The effect of lithium on the hematopoietic system. *Przegl Lek* 1982; 39: 661–665.
12. Blum SF. Lithium therapy of aplastic anemia. *N Engl J Med.* 1979; 300: 677.
13. Boggs DR, Joyce RA. The Hematopoietic Effects of Lithium. *Semin. Hematol.* 1983; 20: 129–138.
14. Capodicasa E, Russano AM, Ciurnella E, De Bellis F, Rossi R, Scuteri A i wsp. Neutrophil peripheral count and human leukocyte elastase during chronic lithium carbonate therapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2000; 22: 671–683.
15. Carulli G, Azzara A, Marini A, Petrini M, Ambrogi F. Effects of lithium on the platelet count in neoplastic patients treated with polychemotherapy. *Acta Haematol* 1986; 75: 242–243.
16. Carulli G, Azzara A, Polidori R, Marini A, Grassi B, Ambrogi F. Effects of lithium carbonate on leukocyte functions in chronic benign neutropenia. *Acta Haematol* 1984; 72: 408–412.
17. Catane R, Kaufman J, Mittelman A, Murphy GP. Attenuation of myelosuppression with lithium. *N Engl J Med* 1977; 297: 452–453.
18. Chan HS, Freedman MH, Saunders EF. Lithium therapy of children with chronic neutropenia. *Am J Med* 1981; 70: 1073–1077.
19. Charron DJ, Schmitt I, Degos L. Clinical investigation of lithium therapy in acute leukemia. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1980; 127: 175–186.
20. Cohen M, Zakhireh B, Metcalf J, Root R. Granulocyte function during lithium therapy. *Blood* 1979; 53: 913–915.
21. Fernandez LA, MacSween JM. Lithium and T cell colonies. *Scand J Haematol* 1980; 25: 382–384.
22. Frenkel EP, Herbert V. Frequency of granulocytic leukemia in populations drinking high versus low-lithium water. *Clin. Res.* 1974; 22: 390A.
23. Friedenbergr WR, Marx JJ. The bactericidal defect of neutrophil function with lithium therapy. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1980; 127: 389–399.
24. Fuggetta MP, Alvino E, Romani L, Grohmann U, Potenza C, Giuliani A. Increase of natural killer activity of mouse lymphocytes following in vitro and in vivo treatment with lithium. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1988; 10: 79–91.
25. Gallicchio V, Gamba-Vitalo C, Watts T, Chen M. In vivo and in vitro modulation of megakaryocytopoiesis and stromal colony formation by lithium. *J. Lab. Clin. Med.* 1986; 108: 199–205.
26. Gallicchio VS, Cibull ML, Hughes NK, Tse KF. Effect of lithium in murine immunodeficiency virus infected animals. *Pathobiology* 1993a; 61: 216–221.
27. Gallicchio VS, Hughes NK, Tse KF. Modulation of the hematopoietic toxicity associated with zidovudine in vivo with lithium carbonate. *J Intern Med* 1993b; 233: 259–268.
28. Gallicchio VS, Chen MG, Watts TD. Lithium-stimulated recovery of granulopoiesis after sublethal irradiation is not mediated via increased levels of colony stimulating factor (CSF). *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1985; 47: 581–590.
29. Gallicchio VS, Hughes NK, Tse KF, Ling J, Birch NJ. Effect of lithium in immunodeficiency: improved blood cell formation

- in mice with decreased hematopoiesis as the result of LP-BM5 MuLV infection. *Antiviral Res* 1995; 26: 189–202.
30. Gallicchio VS, Hulette BC. In vitro effect on carba In vitro effect of lithium on carbamazepine-induced inhibition of murine and human bone marrow-derived granulocyte-macrophage, erythroid, and megakaryocyte progenitor stem cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1989; 190: 109–116.
 31. Gallicchio VS. Lithium and hematopoietic toxicity. I. Recovery in vivo of murine hematopoietic stem cells (CFU-S and CFU-Mix) after single-dose administration of cyclophosphamide. *Exp Hematol* 1986; 14: 395–400.
 32. Gallicchio VS. Lithium and hematopoietic toxicity. II. Acceleration in vivo of murine hematopoietic progenitor cells (CFU-gm and CFU-meg) following treatment with vinblastine sulfate. *Int J Cell Cloning* 1987; 5: 122–133.
 33. Gupta R, Robinson W, Smyth C. Efficacy of lithium in rheumatoid arthritis with granulocytopenia (Felty's syndrome). A preliminary report. *Arthritis Rheum* 1975; 18: 179–184.
 34. Hager ED, Dziambor H, Höhmann D, Winkler P, Strama H. Effects of lithium on thrombopoiesis in patients with low platelet cell counts following chemotherapy or radiotherapy. *Biol Trace Elem Res* 2001; 83: 139–148.
 35. Hager ED, Dziambor H, Winkler P, Höhmann D, Macholdt K. Effects of lithium carbonate on hematopoietic cells in patients with persistent neutropenia following chemotherapy or radiotherapy. *J Trace Elem Med Biol* 2002; 16: 91–97.
 36. Hall TJ, Heckel C, Hudspeth BN, Brostoff J. Lithium counteracts histamine suppression of human T cell mitogenesis. *Immunol Lett* 1990; 24: 103–105.
 37. Herbert F, Hirschmann S, Jacobsen J. Lithium for azidothymidine-induced neutropenia in AIDS. *J. Am. Med. Assoc.* 1988; 260: 3588.
 38. Iavorkovskii LL, Iavorkovskii LI. [Effectiveness of combined administration of lithium carbonate and prednisolone in neutropenias]. *Ter Arkh* 1985; 57: 84–88.
 39. Iavorkovskii LL, Goldshtein IA, Zile MA, Iavorkovskii LI. [Stimulating effect of lithium carbonate on neutropoiesis in iatrogenic neutropenia]. *Ter Arkh* 1984; 56: 84–87.
 40. Imandt L, Genders T, Wessels H, Haanen C. The effect of lithium on platelet aggregation and platelet release reaction. *Thromb Res* 1977; 11: 297–308.
 41. Irvine AE, Crockard AD, Desai ZR, Ennis KT, Fay AC, Morris TC i wsp. Lymphocytes from patients receiving lithium do not inhibit CFU-C growth. *Br J Haematol* 1986; 62: 467–477.
 42. Isasi C, López-Martín JA, Angeles Trujillo M, Andreu JL, Palacio S, Mulero J. Felty's syndrome: response to low dose oral methotrexate. *J Rheumatol* 1989; 16: 983–935.
 43. Joffe RT, Kellner CH, Post RM, Uhde TW. Lithium increases platelet count. *N Engl J Med* 1984; 311: 674–675.
 44. Joyce RA, Chervenick PA. Lithium effects on granulopoiesis in mice following cytotoxic chemotherapy. *Adv Exp Med Biol* 1980; 127:145–154.
 45. Kanwar KC, Raina P. Heavy lithium ingestion and haematological changes in rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1988; 8: 1–5.
 46. Korycka A, Robak T. Wpływ litu na komórki układu krwiotwórczego. *Acta Haematol Pol* 1989; 20: 99–106.
 47. Kramlinger KG, Post RM. Addition of lithium carbonate to carbamazepine: hematological and thyroid effects. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 615–620.
 48. Krzakowski M, Roszkowski K, Nowakowski W. Leczenie węglanem litu neutropenii powstałej w następstwie chemioterapii nowotworów. *Wiad. Lek.* 1983, XXXVI, 2, 95.
 49. Kuwabara T. [Effects of lithium on mouse hematopoiesis]. *Nihon Ika Daigaku Zasshi* 1990; 57: 408–415.
 50. Ludyga H, Hołowiecki J, Stel-la B, Japa J. Węglan litu w leczeniu leukopenii po cytostatykach. *Terapia i Leki* 1980, VIII/XXX, 2, 67.
 51. Lyman GH, Williams CC, Preston D. The use of lithium carbonate to reduce infection and leukopenia during systemic chemotherapy. *N Engl J Med* 1980; 302: 257–260.
 52. Mahoney DH Jr, Ambruso DR, McCabe ER, Anderson DC, Leonard JV, Dunger DB. Lack of effect of lithium carbonate in patients with glycogenosis Ib. *Am J Dis Child* 1987; 141: 985–986.
 53. Mant M, Akabutu J, Herbert F. Lithium carbonate therapy in severe Felty's syndrome. Benefits, toxicity, and granulocyte function. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146: 277–280.
 54. Mayfield D, Brown RG. The clinical laboratory and electroencephalographic effects of lithium. *Journal of Psychiatric Research* 1966; 4: 207.
 55. Meltzer HY, Tueting P, Jackman H. The effect of lithium on platelet monoamine oxidase activity in bipolar and schizoaffective disorders. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 192–198.
 56. Murphy DL, Goodwin FK, Bunney Jr WE. Leukocytosis during lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1971; 127: 1559–1561.
 57. Ozdemir MA, Sofuoğlu S, Tanrikulu G, Aldanmaz F, Eşel E, Dündar S. Lithium-induced hematologic changes in patients with bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 210–213.
 58. Pazdur R, Rossif AH. Cytotoxic chemotherapy for cancer in Felty's syndrome: role of lithium carbonate. *Blood* 1981; 58: 440–443.
 59. Perez HD, Kaplan HB, Goldstein IM., Shenkman L, Borkowsky W. Reversal of an abnormality of polymorphonuclear leukocyte chemotaxis with lithium. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1980a; 16: 308–315.
 60. Perez HD, Kaplan HB, Goldstein IM, Shenkman L, Borkowsky W. Effects of lithium on polymorphonuclear leukocyte chemotaxis. *Adv Exp Med Biol.* 1980b; 127: 357–370.
 61. Petrini M, Vaglini M, Carulli G, Azzara A, Ambrogi F, Bertelli A. Effects of lithium and rubidium on the differentiation of mononuclear cells. *Int. J. Tissue React.* 1986; 8: 391–392.
 62. Pi EH, Sramek JJ, Simpson GM. Effect of lithium on leukocytes: a two-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 139–140.
 63. Pinninti NR, Houdart MP, Strouse EM. Case report of long-term lithium for treatment and prevention of clozapine-induced neutropenia in an African American male. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 219–221.
 64. Plotnikov EY, Silachev DN, Zorova LD, Pevzner IB, Jan-kauskas SS, Zorov SD i wsp. Lithium salts – simple but magic. *Biochemistry (Mosc)* 2014; 79: 740–749.
 65. Radomski J. Fuyat HN. The toxic effects, excretion and distribution of lithium chloride. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1950; 100: 429–440.
 66. Ricci P, Bandini G, Franchi P, Motta MR, Visani G, Calamandrei G. Haematological effects of lithium carbonate: a study in 56 psychiatric patients. *Haematologica* 1981; 66: 627–633.
 67. Ricevuti G, Mazzone A, Rizzo S. The effects of lithium on platelet count. *Acta Haematol* 1985; 74: 118–119.
 68. Ridgway D, Wolff LJ, Neerhout RC. Enhanced lymphocyte response to PHA among leukemia patients taking oral lithium carbonate. *Cancer Invest* 1986; 4: 513–517.
 69. Robinson WA, Entringer MA, Huber J, Gupta R. In vivo and in vitro effects of lithium on granulopoiesis in human neutropenic disorders. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1980; 127: 281–291.
 70. Rothstein G, Clarkson DR, Larsen W, Grosser BI, Athens JW. Effect of lithium on neutrophil mass and production. *N Engl J Med* 1978; 298: 178–180.

71. Rybakowski JK, Amsterdam JD, Prystowsky MD. Blood cell indices in affective patients during lithium prophylaxis. *Lithium* 1993; 4: 205–209.
72. Scarffe JH, Chang J. Failure of lithium to reduce period of neutropenia during induction therapy of acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol* 1989; 7: 69–75.
73. Schapira DV, Gordon P, Herbert F. Reduction of infections in Felty's syndrome through use of lithium. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 1556–1557.
74. Sengar DP, Waters BG, Dunne JV, Bouer IM. Lymphocyte subpopulations and mitogenic responses of lymphocytes in manic-depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1982; 17: 1017–1022.
75. Sgarabotto D, Dazzi F, Girolami A. Lithium carbonate failed carbonate failed to modify the neutropenia associated with large granular lymphocyte proliferation. *Acta Haematol* 1989; 81: 114–115.
76. Sharma SD. Lithium modulates mitogen induced natural killer activity and interferon production. *J Immunopharmacol* 1982–1983; 4: 303–313.
77. Shenkman L, Borkowsky W, Holzman RS, Shopsin B. Enhancement of lymphocyte and macrophage function in vitro by lithium chloride. *Clin Immunol Immunopathol* 1978; 10: 187–192.
78. Shopsin B, Friedmann R, Gershon S. Lithium and leukocytosis. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 923–928.
79. Silverstone PH. Prevention of clozapine-induced neutropenia by pretreatment with lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 86–88.
80. Simchowitz L. Lithium movements in resting and chemotactic factor-activated human neutrophils. *Am J Physiol* 1988; 254: 526–534.
81. Stein R, Flexner JM, Graber SE. Lithium and granulocytopenia during induction therapy of acute myelogenous leukemia. *Blood* 1979; 54: 636–641.
82. Stein RS, Hanson G, Koethe S, Hansen R. Lithium-induced granulocytosis. *Ann. Intern. Med.* 1978; 88: 809–810.
83. Stein RS, Howard CA, Brennan M, Czorniak M. Lithium carbonate and granulocyte production: dose optimization. *Cancer* 1981; 48: 2697–2701.
84. Suraweera C, Hanwella R, de Silva V. Use of lithium in clozapine-induced neutropenia: a case report. *BMC Res Notes* 2014; 7: 635.
85. Tisman G, Herbert V, Rosenblatt S. Evidence that lithium induces human granulocyte proliferation: elevated serum vitamin B12 binding capacity in vivo and granulocyte colony proliferation in vitro. *Br J Haematol* 1973; 24: 767–771.
86. Turner AR, MacDonald RN, McPherson TA. Reduction of chemotherapy induced neutropenic complications with a short course of lithium carbonate. *Clin Invest Med* 1979; 2: 51–53.
87. Verma DS, Spitzer G, Gutterman JU, Beran M, Zander AR, McCredie KB. Human leukocyte interferon-mediated granulopoietic differentiation arrest and its abrogation by lithium carbonate. *Am J Hematol* 1982; 12: 39–46.
88. Wahlin A, von Knorring L, Roos G. Altered distribution of T lymphocyte subsets in lithium-treated patients. *Neuropsychobiology* 1984; 11: 243–246.
89. Weetman AP, McGregor AM, Lazarus JH, Smith BR, Hall R. The enhancement of immunoglobulin synthesis by human lymphocytes with lithium. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 22: 400–407.
90. Wilson R, Fraser WD, McKillop JH, Smith J, O'Reilly DS, Thomson JA. The "in vitro" effects of lithium on the immune system. *Autoimmunity* 1989; 4: 109–114.
91. Worthington M. Lack of effect of lithium carbonate on zidovudine-associated neutropenia in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1990; 162: 777–778.
92. Wu Y, Cai D. Study of the effect of Lithium on lymphokine-activated killer cell activity and its anti-tumor growth. *Proceedings from Societies of experimental biology and medicine* 1992; 201: 284–288.
93. Wysocki H, Rybakowski J, Wierusz-Wysocka B, Szajnerman Z, Michta G, Kapelski Z. Influence of lithium on neutrophil granulocyte distribution and turnover. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1981; 108: 533–538.
94. Zdrojowy R. Ocena skuteczności węglanu litu w leczeniu i zapobieganiu leukopenii po lekach cytostatycznych stosowanych w nowotworach układu narządów moczowo-płciowych. *Urologia Polska* 1984; 37: 1.