

*Elżbieta Bidzińska, Maria Beręsewicz, Anna Żaryn-Jankowska*

## **Wpływ przewlekłego leczenia węglanem litu na stan czynnościowy i morfologiczny tarczycy**

Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Węglan litu jest od około 40 lat stosowany jako lek zapobiegający nawrotom chorób afektywnych. Jednym z najpoważniejszych i najdawniej znanych objawów niepożądanych okazało się hamujące działanie litu na tarczycę.

Tarczycza ma w porównaniu z innymi tkankami dużą zdolność wychwytywania jonów litu – stężenie litu w komórkach gruczołu jest 2,5 do 5 razy większe niż w surowicy (dla porównania krwinka czerwona zawiera połowę stężenia litu w surowicy) (26). Badania eksperymentalne potwierdziły obserwacje kliniczne dotyczące wpływu litu na gruczoł tarczowy. Przebadano kolejno wszystkie etapy wchłaniania i przemiany jodu, wiązania z białkiem, powstawania tyroksyny i trójiodotyroniny i stwierdzono, że główną drogą działania litu na tarczycę jest hamowanie uwalniania hormonu z pęcherzyków gruczołowych. Zmniejsza się w związku z tym ilość hormonu tarczycy (T3 i T4) we krwi, co stymuluje przysadkę do zwiększenia produkcji hormonu tyreotropowego (TSH). Zablockowana litem tarczycza nie może odpowiedzieć zwiększonym wyrzutem hormonu na zwiększoną stymulację TSH i w rezultacie dochodzi do przerostu gruczołu (10). Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy poziomem TSH i stężeniem litu w surowicy (22, 25). Istnieją też sugestie, że u niektórych wrażliwych pacjentów lit może hamować obwodową przemianę wolnej tyroksyny do trójiodotyroniny, ale ten mechanizm nie ma prawdopodobnie większego znaczenia klinicznego (23).

W 1968 roku M. Schou (20) opisał powiększenie tarczycy u 12 pacjentów z chorobą afektywną leczonych litem. W następnych latach ukazało się szereg opisów kazuistycznych dotyczących toksycznego działania litu na tarczycę. W przebiegu kuracji litem obserwowano występowanie wola, niedoczynności tarczycy, a nawet tyreotoksykozy (opisano około 50 przypadków). Zaburzenia czynności tarczycy w toku terapii litem spotyka się częściej u osób, które poprzednio przechodziły chorobę tarczycy, mają powiększony gruczoł lub przeciwciała skierowane przeciw komórkom tarczycy (3, 17). Wg niektórych autorów (6, 8) na występowanie powikłań ze strony tarczycy w trakcie leczenia litem szczególnie podatni są pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową o częstej zmianie faz (*rapid cyclers*).

## Wole

Częstość występowania wola obojętnego w populacji generalnej jest trudna do ustalenia, występują duże różnice terytorialne związane z obecnością jodu, predyspozycjami genetycznymi, sposobem odżywiania. Na niektórych obszarach wole występuje endemicznie. Wg Górowskiego (12) wole obojętne spotyka się u 4 do 7% dorosłych w populacji. Powiększenie tarczycy może wynikać z rozrostu jej miąższu (wole miąższowe) lub obecności guzka lub guzków (wole guzowate). Długotrwałe pobudzenie tarczycy przez TSH sprzyja powstawaniu guzków i może być przyczyną rozwoju procesu złośliwego (11). Należy jednak pamiętać, że wole guzowate spotykane jest często, u 2–4% populacji, a rak tarczycy rozwija się u 0,0025%. Zarówno wole miąższowe, jak guzki tarczycy występują znacznie częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Wolf (26) (na podstawie metaanalizy piśmiennictwa dotyczącego 876 pacjentów) ocenia częstość występowania wola w przebiegu kuracji litem na 6,1%. Badania poziomu hormonów wskazywać mogą na eutyreozę lub hipotyreozę (3,7% z 491 leczonych). W świetle tych badań częstość występowania wola wśród osób leczonych litem nie odbiega istotnie od populacji generalnej. Wasilewski natomiast (25), prowadząc badania na terenie Bawarii (obszar wola endemicznego), stwierdził istotnie częściej powiększenie tarczycy u pacjentów leczonych litem, niż u osób nie poddawanych tej kuracji. Lee i wsp. (18) badając Chińczyków z Hong Kongu opisywali wole w trakcie terapii litem u 50% leczonych.

Powiększenie tarczycy w przebiegu kuracji litem ma zwykle charakter odwracalny. Podawanie niewielkich dawek hormonu tarczycy może zmniejszyć rozmiary wola lub zapobiegać dalszemu rozrostowi.

## Niedoczynność tarczycy

Wg Hullina (14) od 4 do 30% chorych leczonych litem ma tendencję do niedoczynności tarczycy. Podobne wartości podają inni autorzy (15, 26, 27). U większości pacjentów leczonych litem spotyka się jedynie zmiany w testach laboratoryjnych (obniżenie T3, T4, PBJ, podwyższenie TSH) bez klinicznej manifestacji hipotyrozy (wg Fieve – (10) reaguje tak od 25 do 30% leczonych litem). Emerson (9) obserwował jedynie podwyższenie TSH przy prawidłowych poziomach hormonów tarczycy we krwi. Zmiany wartości hormonów tarczycy i TSH są przejściowe, wracają do normy po przerwaniu kuracji litem. Możliwe jest zwykle kontynuowanie leczenia przy zastosowaniu substancji hormonalnej. Kliniczne objawy niedoczynności tarczycy występują rzadziej, ale również nie należą do wyjątków. Wolf (26) uważa, że dotyczą nawet 14% leczonych. Niedoczynność tarczycy bywa powikłaniem kuracji litem zmuszającym do jej zaprzestania, obserwowano nawet szybko narastające objawy obrzęku śluzakowatego (4).

Pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową z licznymi, częstymi nawrotami (*rapid cyclers*) są bardziej narażeni na niedoczynność tarczycy w prze-

biegu leczenia litem. W badaniach Cho i wsp. (6) występowała u 31% takich chorych i pięciokrotnie rzadziej przy innym typie przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Cowdry i wsp. (8) odnotowali, że połowa chorych typu *rapid cyclers* wymagała w przebiegu litioterapii podawania hormonów tarczycy, podczas gdy inni nie potrzebowali substytucji hormonalnej. Autorzy tych prac uważają, że nieprawidłowości osi podwzgórzowo-przysadkowej mogą współistnieć z predyspozycją do szybkozmiennego przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, a leczenie litem może je tylko ujawniać. U niektórych z tych chorych podanie hormonów tarczycy może wpłynąć korzystnie na zmięę przebiegu choroby afektywnej (1, 6, 8, 13).

### Nadczynność tarczycy

Sprawa, dość rzadkiego zresztą, występowania nadczynności tarczycy u osób leczonych litem pozostaje niejasna. Autorzy dawniejszych opracowań sugerowali, że niektóre z opisanych przypadków można wiązać z efektem nagłego odstawienia litu i „wyrzuceniem” do krwi dużej porcji hormonu (10). Inne opisy mogą dotyczyć nierozpoznanej poprzednio nadczynności czy gruczolaka tarczycy (5). Nowsze badania przynoszą nowe informacje, ale też nie wyjaśniają do końca problemu. Mizukami i wsp. (19) badali histopatologicznie gruczoł tarczowy u chorej z tyreoksykozą politową, ustępującą po odstawieniu leku. Stwierdzili rozległe rozerwanie komórek gruczolowych bez nacieku limfocytarnego. Z przeglądu literatury wynika, że nadczynność tarczycy w trakcie leczenia litem występuje częściej wśród Chińczyków z Hong Kongu niż w krajach zachodnich. Wśród 50 leczonych litem Chińczyków badanych przez Lee i wsp. (18) pięciu przeżyło jeden lub kilka epizodów nadczynności tarczycy, u żadnego nie obserwowano niedoczynności tarczycy mimo obecności wola. Chow i wsp. (7) opisali nadczynność tarczycy u 4 Chinek leczonych litem – wszystkie chorowały na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy. Wydaje się więc, że odgrywają tu rolę różnorodne czynniki etiologiczne, takie jak bezpośredni wpływ litu uszkodzającego komórki tarczycy, przypisywane mu również działanie immunomodulacyjne, współistnienie autoimmunologicznych schorzeń tarczycy, jak również czynniki genetyczne i dietetyczne.

### Dynamika zmian tarczycy w trakcie trwania kuracji litem

Wg Fieve wole rozwija się po kilku miesiącach leczenia litem (5–24 miesiącach), częściej u kobiet. Niedoczynność tarczycy pojawia się po kilku latach leczenia (10). Badania Vincenta i wsp. (24) przeprowadzone na podstawie analizy historii chorób 154 pacjentów z dwóch klinik litowych wykazały, że związana ze stosowaniem litu niedoczynność tarczycy rozwija się najczęściej w ciągu dwóch pierwszych lat leczenia. Spośród 42 przypadków niedoczynności tarczycy – 38%

zdiagnozowano w ciągu pierwszych 6 miesięcy, 55% – w ciągu 12 miesięcy, a 74% – w ciągu 2 lat. Jest to zgodne z naszymi obserwacjami, z których wynika, że obrzęk śluzakowaty może wystąpić już w pierwszych miesiącach leczenia litem (4).

Smigan (21) badał hormony tarczycy i TSH u 51 chorych przed podaniem litu oraz po 4 i 12 miesiącach kuracji. Stwierdził, że poziom tyroksyny po 4 miesiącach obniża się istotnie i powraca do normy po 12 miesiącach, natomiast TSH podwyższony po 4 miesiącach, obniża się po 12, ale nie powraca do wyjściowego poziomu.

Wasilewski (25) największe zmiany wartości T3, T4, TSH stwierdzał u osób przyjmujących lit od 3 do 6 miesięcy, przy dłuższych kuracjach następowała stopniowa normalizacja wyników. Do podobnych wniosków doszedł Baumgartner i wsp. (2) którzy oceniali poziom hormonów u 28 chorych leczonych litem średnio 12 lat.

Kallner i Petterson (16) poruszają inny, ważny klinicznie problem. Autorzy badali 207 osób leczonych litem od 1 do 30 lat, przy czym u 63 była stosowana jednocześnie terapia hormonami tarczycy. Wśród chorych objętych substytucją hormonalną u około 25% stwierdzono niski poziom TSH ( 0,1 mU/l) świadczący o przedawkowaniu hormonu.

## Wnioski

1. Lit ma istotny wpływ na czynność tarczycy, hamuje uwalnianie hormonu do krwi.
2. W trakcie kuracji litem można spodziewać się spadku poziomu hormonów tarczycy we krwi i pojawienia się cech niedoczynności tarczycy.
3. Zwiększona sekrecja TSH powodować może powiększenie tarczycy.
4. Zaburzenia czynności tarczycy w przebiegu leczenia litem nie są bezwzględny wskazaniem do przerwania kuracji. W niektórych przypadkach możliwe jest kontynuowanie kuracji przy jednoczesnym stosowaniu hormonów tarczycy.
5. Niektóre badania sugerują, że zaburzenia hormonalne pojawiają się w początkowym okresie długotrwałej kuracji litem i w miarę jej trwania mogą ulegać normalizacji.
6. W dostępnym piśmiennictwie nie znalazłyśmy danych dotyczących wpływu przewlekłych kuracji litem na stan morfologiczny tarczycy.
7. Ocena czynności tarczycy jest bezwzględny warunkiem rozpoczęcia kuracji litem i zapewnienia jej bezpiecznego przebiegu.

## Piśmiennictwo

1. Bauer M.S., Whybow P.C.: The effect of changing thyroid function on cyclic affective illness in human subject. *Am. J. Psychiatry* 1986, 143, 633–636.
2. Baumgartner A., Stuckard M., Muuller-Oerlinghausen B., Graf K.J., Kurten I.: The hypothalamic – pituitary – thyroid axis in patients maintained on the lithium prophylaxis. *J. Affect. Dis.* 1995, 34, 211–218.

3. Berens S.C., Wolff J.: The endocrine effects of lithium. W: F.N. Johnson (red.): *Lithium research and therapy*. Academic Press, London–New York–San Francisco 1975, 443–472.
4. Beręsewicz M., Kłosiewicz L.: Powikłania w przebiegu leczenia solami litu jako przyczyna przerwania kuracji. *Psychiat. Pol.*, 1978, 12, 397–401.
5. Brogmus K.E., Winiarski E.: Lithium und Hyperthyreose. *Psychiatr. Prax.* 1993, 20, 74–77.
6. Cho J.T., Bones S., Dunner D.L.: The effect of lithium treatment on thyroid function in patients with primary affective disorder. *Am. J. Psychiatry.* 1979, 136, 115–116.
7. Chow C.C., Lee S., Shele C.C., Wing Y.K., Ahuya A., Cockram C.S.: Lithium associated transient thyreotoxicosis in 4 chinise women with autoimmune thyreoiditis. *Aust. N.Z.J. Psychiatry* 1993, 27, 246–253.
8. Cowdry R.W., Wehr T.A., Zis A.P., Goodwin E.K.: Thyroid abnormalites associated with rapid-cycling bipolar illness. *Arch. Gen. Psychiatry* 1983, 40, 414–420.
9. Emerson C.H., Dyson W.L., Utiger R.D.: Serum thyreotropin and thyroxine concentrations in patients receving lithium carbonate. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1973, 36, 338–346.
10. Fieve R.R., Peslow E.D.: Lithium toxology. W: R.O. Bach. (red.) *Lithium*. John Wiley & Sons, New York–Chichester–Brisbane–Toronto–Singapore, 1985, 353–375.
11. Gąsiorowski W.: *Tyreologia praktyczna*. PZWL, 1988, Warszawa.
12. Górowski T.: *Choroby tarczycy*. PZWL, 1975, Warszawa.
13. Gnam W., Flint A.J.: New onset rapid cycling bipolar disorder in 87 year old women. *Canad. J. Psychiatry* 1993, 38, 324–326.
14. Hullin R.P., Birch N.J.: Effects on renal and thyroid function and bone metabolism in long-term maintenance treatment with lithium salts. W: T.B. Cooper, S. Gerson, N.S. Kline, M. Schou (red.): *Lithium controversies and unresolved issues*. Excerpta Medica, Amsterdam–Oxford–Princeton 1979, 548–611.
15. Joffe R.T., Kutcher S., McDonald C.: Thyroid function and bipolar affective disorder. *Psychiatry Res.* 1988, 25, 117–121.
16. Kallner G., Petterson U.: Renal, thyroid and parathyroid function during lithium treatment. *Acta Psychiatrica Scand.*, 1995, 91, 48–51.
17. Lazarus J.H., McGregor A.M., Ludgate M., Darke C., Creagh F.M., Kingswood C.J.: Effect of lithium carbonate therapy on thyroid immune status in manic depressive patients: a prospective study. *J. Affect. Disord.* 1986, 11, 155–160.
18. Lee S., Chow C.C., Wing Y.K., Shek C.C.: Thyroid abnormalites during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *J. Affect. Disord.*, 1992, 26, 173–178.
19. Mizukami Y., Michigisi T., Nonomura A., Nakamura S., Noguchi M., Tazakura E.: Histological features of thyroid gland in a patient with lithium induced thyreotoxicosis. *J. Clin. Pathol.*, 1995, 48, 582–584.
20. Schou M., Amdisen A., Jensen S.E., Olsen T.: Occurance of goiter during lithium treatment. *Brit. Med. J.*, 1968, 3, 710–713.
21. Smigan L.: Some clinical, biological and psychological aspects of long-term lithium therapy. Umea University. Umea 1984.
22. Tellian F.F., Rueda-Vesquez E.: Effect of serum lithium levels on thyreotropin levels. *South Mad. J.* 1993, 86, 1182–1183.
23. Terao T., Oga T., Nozaki S., Ochta A., Ostubo Y., Yamamoto S., Zamani., Okada M.: Possible inhibitory effect of lithium on peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine: a prospective study. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1995, 10, 103–105.
24. Vincent A., Barulich P., Vincent P.: Early onset of lithium associated hypothyroidism. *J. Psychiatry Neurosci.* 1993, 18, 74–77.
25. Wasilewski B.: Stan tarczycy przy przewlekłym stosowaniu litu w celach profilaktycznych u osób z chorobami afektywnymi. Praca doktorska (Maszynopis). IPiN Warszawa, 1980.
26. Wolff J.: Lithium interaction with the thyroid gland. W: T.B. Cooper, S. Gerson, N.S. Kline, M. Schou (red.): *Lithium controversies and unresolved issues*. Excerpta Medica, Amsterdam–Oxford–Princeton, 1979, 552–564.
27. Yassa R., Saunders A., Nastaza C., Cammile Y.: Lithium induced thyroid disorders: a prevalence study. *J. Clin. Psychiatry* 1988, 49, 14–16.