

The effect of lithium therapy on the herpes simplex virus – a case study

Wpływ terapii litem na występowanie zmian opryszczkowych – opis przypadku

Agata Świerkosz¹, Marcin Siwek², Dominika Dudek²



Received 4.01.2017
Accepted 15.02.2017

AFFILIATION / AFILIACJA

- 1 Oddział Kliniczny Psychiatrii Dorosłych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie
- 2 Zakład Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

KEYWORDS

- lithium
- bipolar disorder
- herpes simplex virus

SŁOWA KLUCZOWE

- lit
- choroba afektywna dwubiegunowa
- wirus opryszczki pospolitej

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Agata Świerkosz
Oddział Kliniczny Psychiatrii Dorosłych, Szpital
Uniwersytecki w Krakowie
ul. Kopernika 21A, 31-501 Kraków, Poland
phone: +48 12 424 87 06, email: agata.swierkosz@gmail.com

ABSTRACT

Herpes Simplex viruses are among the most widespread human pathogens. It is estimated that over one-third of the global population is infected by HSV. In Poland, 89.9% of the population has the specific antibodies for HSV-1 virus, women being at a greater risk of exposure. In this paper, we present a case study of a patient with bipolar disorder, who experienced a remission of herpes lesions during lithium therapy and a relapse after the discontinuation of treatment.

STRESZCZENIE

Wirusy opryszczki zwykłej (*Herpes simplex viruses*) to jedne z najbardziej rozpowszechnionych ludzkich patogenów. Szacuje się, że ponad 1/3 populacji światowej jest zakażona HSV. W Polsce przeciwiała swoiste dla HSV-1 ma ponad 89,9% populacji, częściej narażone są na niego kobiety. Przedstawiono opis przypadku pacjentki z rozpoznaną chorobą afektywną dwubiegunową, u której w trakcie terapii litem nastąpiła remisja zmian opryszczkowych, a po jego odstąpieniu doszło do kilku nawrotów opryszczki wargowej.

Introduction

Herpes Simplex Viruses are among the most widespread human pathogens. It is estimated that over one third of the global population is infected with HSV. In Poland, more than 89.9% of population displays the specific

HSV-1 antibodies, with women being more exposed than men (Majewska *et al.* 2001). The virus enters the body through a mucous membrane or broken skin, then enters the bloodstream and moves to the ganglia, where it remains in a latent form. HSV-1 usually establishes latency in the trigeminal ganglion whereas HSV-2 becomes latent

in lumbrosacral ganglia (Rosińska and Kozubski 2013). The virus remains in the host organism throughout its life and may become reactivated at times of lowered immunity, which might be caused by stress, fever, bacterial infection, exposure to sunlight, menstruation or trauma (Walkowiak *et al.* 2007). The infection may be asymptomatic or manifest itself as herpes of the mouth and/or of the skin around the lips (type HSV-1). HSV-2 usually occurs as genital herpes, although the condition is also increasingly found to be caused by HSV-1 (Majewska *et al.* 2001). The HSV-1 infection occurs mostly by direct contact with infected mucous membranes and the skin while HSV-2 is primarily transmitted through sexual contact. Many complications have been observed in the course of *herpes simplex* infection, which occasionally affects the peripheral and central nervous systems, potentially causing brain inflammation, mononeuropathies of the cranial nerves with the most common facial palsy, severe autonomic neuropathy or the Guillain-Barré syndrome), or inflammation of the cornea that can lead to blindness (Rosińska and Kozubski 2013; Gaby 2006).

In the 1980s, it was observed that in patients with bipolar disorder treated with lithium the treatment hindered the replication of the HSV-1 and HSV-2 viruses (Skinner *et al.* 1980). The case of a patient treated with lithium presented in this paper demonstrates the influence of the long-term use of this ion on the occurrence of herpes labialis.

The case study

Mrs B. is a 31 year-old woman, married with two children, a daughter aged seven and a son aged two and a half. She is treated for bipolar disorder but has not been hospitalized for psychiatric reasons. The first episode of BD manifested itself as post-partum depression three months after her daughter was born. During her illness she has suffered from two manic episodes with psychotic symptoms and several depressive episodes with a tendency to persist. Mrs B. reported to a doctor because of her persistent depressive symptoms, including depressed mood, irritability, excessive fatigability, difficulty concentrating, and anhedonia. The patient felt “emotional blunting,” fear of loneliness and darkness. She also complained of a delayed sleep phase by approximately 4 hours, and excessive daytime sleepiness as well as an increased appetite for sweets. She denied having any suicidal thoughts or tendencies and suffered no hallucinations. Ongoing episode of BD has persisted since the birth of her second child. Mrs B. did not drink alcohol or use psychoactive substances and reported no serious somatic illnesses, allergies or head injuries. She was classified as obese with a BMI of 33.56 kg/m². The patient saw a doctor because her mental state deteriorated and she complained of the relapse of depressive symptoms in spite of prior changes in pharmacotherapy.

She said that she took valproic acid at 1000 mg/day, lamotrigine at 25 mg/day and additionally for the past three months had been administered vortioxetine at 10 mg/day. Her pharmacological treatment was changed, with vortioxetine and lamotrigine being discontinued and replaced with sustained-release quetiapine (400 mg/day), duloxetine (60 mg/day) and valproic acid as administered earlier. However, the patient did not respond well to the change. Three weeks into the new regime, she reported excessive sleepiness after taking quetiapine as well as hair loss and excessive weight gain, which she attributed to valproic acid. Treatment with lithium was introduced, in initial dose of 750 mg/die, with gradual discontinuation of valproic acid. After the following three weeks, some response was observed, including improved mood, drive and activity, better emotional responsiveness and ability to feel pleasure. Yet Mrs B. reported that her hands were shaking, which could have been a side effect of lithium. The tests showed 0.42 mmol/l lithium content in her blood serum. At the following visit Mrs B. said she had difficulties sleeping, so she was additionally prescribed trazodone at 75 mg/day. In the months that followed the patient was stable, although occasionally she felt worse, which required slight modifications to her pharmacotherapy. Yet six months after the initial consultation she suffered a relapse of depressive symptoms with drowsiness, tiredness, anergy, lack of motivation and psychomotor retardation. At the time, she was prescribed bupropion at 150 mg/day while she also continued with lithium (1000 mg/day) and duloxetine (60 mg/day) and soon her depressive symptoms improved again. Eight months after lithium was included in the treatment the patient complained of severe eruptions on her face, with the characteristics of seborrheic dermatitis and acne, that required further dermatological diagnosis. The patient had never suffered from any similar problems. Because skin complaints are one of the side effects of lithium, the drug was withdrawn and replaced with valproic acid. Two months later, at the next visit, Mrs B. reported six episodes of herpes labialis that appeared after the discontinuation of lithium. She did have herpes in the past but never so severe. She was therefore prescribed acyclovir (800 mg/day), which soon disposed of the changes. With the continued treatment with duloxetine (30 mg/day), bupropion (150 mg/day) and valproic acid (900 mg/day) the remission of bipolar disorder was maintained.

Discussion

In the case study presented in this paper, the patient suffered from various symptoms linked to lithium treatment, such as muscular tremor and skin eruptions during its use, and herpes labialis after its withdrawal. Prior to the treatment with lithium the patient complained of herpes yet neither as frequent nor as severe. When she

took lithium, she experienced no herpetic changes in the lip area, but these reappeared in intensified form when the lithium treatment was discontinued.

Lithium has been used to treat affective disorders for the past 50 years. Among its most common adverse effects are: gastrointestinal symptoms, muscular tremor, dermatological changes (acne and the related changes, psoriasis, dandruff, eczema, folliculitis and other conditions) as well as kidney or thyroid dysfunction (Stahl, 2010; Yeung and Lee Chan 2004). Many studies have shown that the use of lithium in the course of mental disorders has a prophylactic effect on the viruses of the *Herpesviridae* family.

The first reports on the effects of lithium on *herpes simplex* virus infections emerged in the 1980s. Researchers at the University of Birmingham showed that lithium ions in a concentration of 5–30 mmol/l inhibited the replication of HSV-1 and HSV-2 in hamster kidney cells (Skinner *et al.* 1980). Further studies demonstrated that lithium not only inhibited the replication of *herpes simplex* but also of cytomegalovirus or the Epstein-Barr virus. In fact, lithium was observed to inhibit the replication of viral DNA, but showed no effect on the replication of viral RNA (Rybakowski 2000).

Research carried out in Poland and the USA demonstrated a positive impact of lithium during relapses and the healing of herpetic changes in patients with bipolar disorder who use lithium long-term (Amsterdam *et al.* 1996; Rybakowski *et al.* 1996; Rybakowski and Amsterdam 1991). In the Polish studies researchers observed a reduced frequency of herpetic relapses, both in men and in women. It was proven that a blood serum lithium concentration equal to or higher than 0.65 mmol/l considerably reduced the frequency of relapses of herpes labialis, compared to patients not treated with lithium. Polish researchers also studied lithium content in the patients' erythrocytes, correlating it to the frequency of herpetic relapses. Also in this case, researchers demonstrated a higher remission of herpetic relapses in patients whose lithium content in their erythrocytes was equal to or higher than 0.35 mmol/l, compared to patients not treated with lithium. (Rybakowski 2000). It was also demonstrated that a lower frequency of recurring herpes labialis correlated with the length of lithium therapy: the longer the lithium treatment, the less severe recurrence of herpes infections (Rybakowski *et al.* 1996).

Research conducted in the USA suggests reduced frequency of herpes labialis in patients who take lithium but no such regularity in patients taking antidepressants (Rybakowski and Amsterdam 1991). The oral use of lithium also reduces the severity of pain in herpes labialis (Gaby 2006). There are reports on the positive effects of lithium therapy on the incidence of recurrent genital herpes caused by HSV-2 (Amsterdam, 1996; Rybakowski 2000; Walkowiak *et al.* 2007), although in recent years there has also been an increase in the

incidence of genital herpes caused by *Herpes simplex* virus type 1 (Walkowiak *et al.* 2007).

Researchers also reported on the case of a patient with long-term recurrent herpes labialis, treated for generalized anxiety disorder, who received lithium for 2 years. In the course of its use the recurrent herpes subsided, but the mental symptoms did not. After the change of treatment (withdrawal of lithium, switching to paroxetine) there was an improvement in the mental symptoms but herpes labialis recurred in a severe and painful form (Bschor 1999). This is further evidence of the protective effect of lithium in a case of infection with *herpes simplex*.

It was also demonstrated that in the pathogenesis of affective disorders viral infections play a key role. People with bipolar and unipolar disorder have been found to display elevated levels of HSV antibodies, and significantly higher antibody titers of HSV-1 IgG, HSV-2 IgG, IgM HSV-1 compared with healthy control groups (Rybakowski *et al.* 2010). A virus getting into the host organism causes an inflammatory response, increasing the production of acute phase proteins, pro-inflammatory cytokines.

Cases of immune disorders occurring in bipolar and unipolar disorder have previously been discussed in the literature. Certain disorders of the immune system are dependent on the stage of the disease (Remlinger-Molenda *et al.* 2012). As in the case of viral infections, depressive episodes in bipolar disorder result in pathological immune activation: an increase of acute phase proteins, including C-reactive protein (CRP), alpha-1 acid glycoprotein (AGP), alpha-chymotrypsin (ACT) and others, as well as an increase in the concentration of proinflammatory cytokines (mostly IL-1, IL-6), TNF-alpha, a decrease in the production of T cells, B cells, NK cells, and anti-inflammatory cytokines (IL-10) (Remlinger-Molenda *et al.* 2010; Remlinger-Molenda *et al.* 2012).

Studies conducted at the Krakow centre showed increased concentrations of IL-1 receptors (sIL-1RA) and TNF alpha receptors (sTNFR80) in a depressive episode of bipolar disorder. Additionally, a reduced number of IL-2 receptors (sIL-2R) and an increase in the number of TNF receptors (sTNFR80) turned out to be markers of the late phase of the illness. Elevated levels of tumour necrosis factor – an increased concentration of sTNFR80 and sTNF60 – were also observed in depression (Siwek, *et al.* 2016).

Tests carried out in manic episodes are few but notably the presence of cellular disorders, over-production of pro-inflammatory cytokines (mainly IL-2, IL-6), IFN-gamma, and acute phase proteins (CRP) were observed in manic states (Remlinger-Molenda *et al.* 2010). A study conducted at the Department of Adult Psychiatry in Poznan in patients with bipolar disorder showed that higher concentrations of IL-4, IL-6, and IFN gamma were accompanied by a higher score in the Young Mania Rating Scale (Remlinger-Molenda *et al.* 2012). These results

show that an increase in the concentration of inflammation markers correlates with the severity of the ongoing episode of the illness.

It is apparent from the foregoing discussion that there is a close correlation between the prevalence of affective disorders, impaired immunity and viral infections. Lithium is a drug that has a positive effect on all of three aspects. Used as a mood stabilizer in bipolar disorder it has an effect on the immune system affecting the neurotransmission and has a neuroprotective effect on the brain. The long-term use of lithium influences humoral and cellular immunity.

Taking lithium also results in an increase in the number of neutrophils, T, B and NK cells. The ion also regulates the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by reducing the secretion of cortisol. This results in a reduced secretion of pro-inflammatory cytokines IL-1 and IL-6, and decreases the activity of acute phase proteins. At the same time, lithium stimulates the production of anti-inflammatory cytokines IL-4, IL-10 (Rapport *et al.* 2001; Maddu and Raghavendra 2015). A neuroprotective effect on the brain is mediated by the activation of BDNF, increased concentration of Bcl-2 protein and the inhibition of GSK-3. Lithium affects neurotransmitters: serotonin, dopamine,

and norepinephrine. It also inhibits the replication of the *Herpes simplex* virus by blocking viral DNA synthesis or competing with magnesium ions that catalyse virus' enzymatic responses (Permoda-Osip and Rybakowski 2009).

Given the mechanism of lithium action and its impact on the prevention of viral infections, we can put forward a theory that the drug will be used in future in the prophylaxis and treatment of *Herpes simplex* infections. This has not taken place yet due to the adverse side effects of the drug.

The patient discussed in our case report experienced adverse side effects such as shaking hands and skin problems (signs of seborrheic dermatitis and acne) in the course of lithium treatment. In fact acne and acneiform changes are the most common dermatological complications in lithium therapy (Yeung and Lee Chan 2004; Springer 2005). These occur when using therapeutic doses, being exacerbated or occurring *de novo*.

In the case of this particular patient lithium was discontinued due her severe skin problems, occurring despite the fact that she had previously no dermatological complaints at all. However, after discontinuation of the lithium therapy an exacerbation of herpes was observed again. ■

Wprowadzenie

Wirusy opryszczki zwykłej (*Herpes simplex viruses*) to jedne z najbardziej rozpowszechnionych ludzkich patogenów. Szacuje się, że ponad 1/3 populacji światowej jest zakażona HSV. W Polsce przeciwiała swoiste dla HSV-1 ma ponad 89,9% populacji, częściej narażone są na niego kobiety (Majewska i wsp. 2001). Wirus wnika do organizmu przez błonę śluzową lub uszkodzoną skórę. Następnie ulega wiremii w miejscu wnikięcia, w dalszej kolejności przemieszcza się do zwojów nerwowych, gdzie pozostaje w postaci utajonej. HSV-1 umiejscawia się najczęściej w zwoju trójdzielnym, natomiast HSV-2 w zwojach korzeni grzbietowych w odcinku krzyżowym (Rosińska i Kozubski 2013). Wirus pozostaje w organizmie gospodarza przez całe jego życie. Reaktywacja umiejscowionego w zwojach nerwowych wirusa następuje przy obniżonej odporności organizmu, która może być spowodowana na przykład przez stres, gorączkę, zakażenie bakteryjne, ekspozycje na słońce, menstruację, urazy (Walkowiak B. i wsp. 2007). Zakażenie może przebiegać bezobjawowo lub manifestować się opryszczką jamy ustnej i skóry okolicy około wargowej (typ HSV-1), natomiast typ drugi HSV manifestuje się opryszczką narządów płciowych. Coraz częściej spotyka się też opryszczki genitalne wywołane przez HSV-1 (Majewska i wsp. 2001). Do zakażenia wirusem typu 1

dochodzi najczęściej w wyniku bezpośredniego kontaktu z zakażonymi błonami śluzowymi i skórą, wirus typu 2 przenosi się głównie drogą kontaktów seksualnych. W przebiegu zakażeń *Herpes simplex* obserwowano wiele powikłań ze strony obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego (zapalenie mózgu, mononeuropatie nerwów czaszkowych – najczęściej porażenie nerwu twarzowego, ostrą neuropatię autonomiczną, zespół Guilliana-Barrego) czy zapalenie rogówki, mogące prowadzić do ślepoty (Rosińska i Kozubski 2013; Gaby 2006).

Już w latach osiemdziesiątych XX wieku wykazano, że stosowany u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową lit powoduje zahamowanie replikacji wirusów opryszczki typu HSV-1 i HSV-2 (Skinner i wsp. 1980). Omówiony poniżej przypadek pacjentki stosującej lit pokazuje wpływ długotrwałego stosowania tego jonu na występowanie opryszczki wargowej.

Opis przypadku

Pani B. to 31-letnia mężatka. Ma dwójkę dzieci – córkę w wieku 7 lat oraz syna w wieku 2,5 roku. Leczy się z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej, dotychczas nie była hospitalizowana psychiatrycznie. Pierwszy epizod, w postaci depresji poporodowej pojawił się trzy miesiące po urodzeniu córki. W trakcie choroby

wystąpiły dwa epizody maniakalne z objawami psycho-
tycznymi oraz kilka epizodów depresyjnych, które cha-
rakteryzowały się tendencją do przewlekania się. Pani
B. zgłosiła się na wizytę z powodu utrzymujących się
objawów depresyjnych: obniżonego nastroju, drażliwo-
ści, nadmiernej męczliwości, trudności z koncentracją
uwagi, anhedonii. Pacjentka odczuwała „otępienie emo-
cjonalne”, zgłaszała lęk przed samotnością i ciemnością;
występowało u niej także opóźnienie fazy snu o około
4 godziny oraz nadmierna senność w ciągu dnia. Podawa-
ła występowanie wzmożonego apetytu na słodkie rzeczy.
Pacjentka zaprzeczała pojawianiu się myśli czy tendencji
samobójczych, negowała występowanie omamów. Aktu-
alny epizod chorobowy utrzymywał się od czasu urodze-
nia drugiego dziecka.

Pacjentka zaprzeczała spożywaniu alkoholu czy sub-
stancji psychoaktywnych, negowała także występowanie
poważnych chorób somatycznych, alergii, urazów głowy.
Chora była otyła, jej BMI wynosiło 33,56 kg/m².

Pacjentka zgłosiła się na wizytę lekarską w zwią-
zku z pogorszeniem stanu psychicznego i nawrotem
objawów depresyjnych, mimo wcześniejszych zmian
w farmakoterapii. Podawała, że ostatnio przyjmowała:
kwas walproinowy w dawce 1000 mg/dobę, lamotryginę
w dawce 25 mg/dobę oraz od 3 miesięcy dodatkowo
wertioksetynę w dawce 10 mg/dobę. Zmieniono leczenie
farmakologiczne: odstawiono wertioksetynę i lamotry-
ginę, włączono kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu
(400 mg/dobę), duloksetynę (60 mg/dobę), utrzymano
kwas walproinowy. Pacjentka jednak nie reagowała
poprawą samopoczucia. Po 3 tygodniach, na wizycie
zgłosiła nadmierną senność po kwetiapinie oraz wypa-
danie włosów i nadmierny przyrost masy, które wiązała
z przyjmowaniem kwasu walproinowego. Do leczenia
włączono lit w początkowej dawce 750 mg/dobę, stop-
niowo odstawiono kwas walproinowy. Po kolejnych
3 tygodniach, podczas wizyty lekarskiej zaobserwowa-
no cechy odpowiedzi terapeutycznej – poprawę nastroju,
napędu, aktywności, reaktywności emocjonalnej, zdol-
ności do odczuwania przyjemności. Pacjentka zgłosiła
jednak drżenia rąk, co mogło być związane ze stoso-
waniem litu, zlecono badanie stężenia jonu w surowicy,
zmierzone stężenie wynosiło 0,42 mmol/l. W trakcie ko-
lejnej wizyty lekarskiej, mimo poprawy samopoczucia,
pani B. zgłosiła problemy ze snem, dodatkowo zlecono
trazodon w dawce 75 mg/dobę. Przez kolejnych kilka
miesięcy chora pozostawała w stabilnym stanie psy-
chicznym, okresowo miała okresy gorszego samopoczucia
wymagające nieznacznych zmian w farmakoterapii.
Po pół roku od pierwszej konsultacji nastąpił jednak
nawrót objawów depresyjnych, pacjentka zgłosiła sen-
ność, zmęczenie, anergię, brak motywacji, spowolnie-
nie psychoruchowe. Do leczenia dodatkowo włączono
bupropion w dawce 150 mg/dobę (poza tym stosowała
lit – 1000 mg/dobę, duloksetynę – 60 mg/dobę), ponow-
nie uzyskując remisję objawów depresyjnych.

Po około 8 miesiącach od włączenia do leczenia litu
u pacjentki na twarzy pojawiły się nasilone wykwity
skórne – cechy łojotokowego zapalenia skóry ze zmia-
nami trądzikowymi, wymagające dalszej diagnostyki
dermatologicznej. Pacjentka podawała, że dotychczas
nie miała podobnych problemów. Ponieważ objawem
niepożądanym stosowania litu są między innymi zmiany
skórne, zdecydowano o odstawieniu leku i ponownie
włączono kwas walproinowy. Na kolejnej wizycie, po
około 2 miesiącach chora zgłosiła występowanie sześciu
epizodów opryszczki wargowej od czasu odstawienia litu.
Mimo występowania opryszczki w przeszłości, wcze-
śniejsze zmiany nie były tak nasilone. Do leczenia włą-
czono acyklovir w dawce 800 mg/dobę. Po zastosowaniu
leku zmiany opryszczkowe ustąpiły. Podczas stosowania:
duloksetyny (30 mg/dobę), bupropionu (150 mg/dobę),
kwasu walproinowego (900 mg/dobę) utrzymano remisję
choroby afektywnej dwubiegunowej.

Omówienie

W przedstawionym powyżej opisie przypadku u pacjen-
tki zaobserwowano różne objawy związane ze stosowa-
niem litu: drżenia mięśniowe, wykwity skórne w trakcie
jego stosowania, opryszczkę wargową po jego odstawie-
niu. Przed litoterapią u chorej występowały zmiany
opryszczkowe, jednak ze znacznie mniejszą częstotli-
wością. W trakcie terapii litem u pacjentki nie obserwo-
wano natomiast nawrotów opryszczki wargowej, która
pojawiała się w nasilonym stopniu po jego odstawieniu.

Lit w zaburzeniach afektywnych jest stosowany od
ponad 50 lat. Wśród częstych działań niepożądanych litu
wymienić należy: objawy żołądkowo-jelitowe, drżenia
mięśniowe, zmiany dermatologiczne (trądzik i zmiany
trądzikopodobne, łuszczyca, łupież, egzema, zapalenie
mieszków włosowych i inne), zaburzenia funkcjonowa-
nia nerek czy tarczycy (Stahl 2010; Yeung i Lee Chan
2004). Wiele badań potwierdziło, że stosowanie litu
w przebiegu zaburzeń psychicznych ma profilaktyczne
działanie na wirusy z rodziny *Herpesviridae*.

Pierwsze opisy dotyczące działania litu w zakażeniu
wirusem *Herpes simplex* pojawiły się w latach osiemdzie-
siątych XX wieku. Naukowcy z Uniwersytetu w Birming-
ham wykazali, że jony litu w stężeniach 5–30 mmol/l
hamowały replikację HSV-1, HSV-2 w komórkach ner-
kowych chomików (Skinner i wsp. 1980). Dalsze badania
wykazały, że lit hamuje nie tylko replikację *Herpes sim-
plex*, ale także wirusa cytomegalii czy wirusa Epsteina-
-Barr. Jak zauważono, lit hamuje replikację DNA wiru-
sów, nie ma jednak wpływu na replikację RNA wirusów
(Rybakowski 2000).

Prowadzone w Polsce i USA badania wykazały pozy-
tywny wpływ litu na redukcję nawrotów oraz szybkość
gojenia się zmian opryszczkowych u osób z chorobą
afektywną dwubiegunową stosujących przewlekłe lit

(Amsterdam i wsp. 1996; Rybakowski i wsp. 1996; Rybakowski i Amsterdam 1991). W polskich badaniach obserwowano spadek częstości nawrotów opryszczki, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Wykazano także, że lit w stężeniu równym lub wyższym niż 0,65 mmol/l w surowicy krwi znacząco redukuje częstość nawrotów opryszczki wargowej w porównaniu z osobami go nieprzyjmującymi. Badano też średnie stężenie litu w erytrocytach chorych go przyjmujących, korelując to z częstością nawrotów opryszczki. Tutaj także wykazano większą remisję nawrotów opryszczki u pacjentów, u których średnie stężenie jonu w erytrocytach był wyższe lub równe 0,35 mmol/l w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi litu (Rybakowski 2000). Udowodniono także spadek częstości nawrotów opryszczki wargowej, który korelował z długością terapii litem – im dłuższy czas przyjmowania litu, tym nawroty opryszczki są mniej nasilone (Rybakowski i wsp. 1996). Badania przeprowadzone w USA sugerują zmniejszenie częstotliwości nawrotów opryszczki wargowej u pacjentów przyjmujących lit, natomiast nie zaobserwowano takiej prawidłowości u chorych stosujących leki przeciwdepresyjne (Rybakowski i Amsterdam 1991). Stosowanie litu doustnie redukuje także nasilenie bólu w opryszczce wargowej (Gaby 2006). W literaturze pojawiają się doniesienia o pozytywnym wpływie terapii litem na częstość występowania nawrotów opryszczki genitalnej wywołanej przez HSV-2 (Amsterdam 1996; Rybakowski 2000; Walkowiak i wsp. 2007), jakkolwiek w ostatnich latach obserwuje się także wzrost częstości występowania genitalnej opryszczki wywołanej przez wirus *Herpes simplex* typu 1 (Walkowiak i wsp. 2007).

Opisano także przypadek pacjentki z wieloletnią nawracającą opryszczką wargową, leczoną z powodu zaburzeń lękowych uogólnionych, która otrzymywała lit przez 2 lata. W trakcie jego zażywania nawroty opryszczki ustąpiły, jednak objawy psychiczne nie uległy redukcji. Po zmianie leczenia (odstawieniu litu, włączeniu paroksetyny) nastąpiła poprawa w zakresie objawów psychicznych, wystąpił natomiast nasilony, bolesny nawrót opryszczki wargowej (Bschor 1999). Jest to kolejny dowód na protekcyjne działanie litu w przypadku zakażenia wirusem opryszczki pospolitej.

Dowiedziano, że w patogenezie chorób afektywnych istotną rolę odgrywają zakażenia wirusowe. U osób z chorobą afektywną zarówno jedno-, jak i dwubiegunową stwierdzono podwyższone miano przeciwciał przeciw HSV, a także istotnie podwyższone miano przeciwciał HSV-1 IgG, HSV-2 IgG, HSV-1 IgM w porównaniu z osobami zdrowymi (Rybakowski i wsp. 2010). Wirus, dostając się do organizmu gospodarza, powoduje odpowiedź zapalną, wzrost produkcji białek ostrej fazy, cytokin prozapalnych.

W literaturze opisywane są zaburzenia układu odpornościowego występujące w chorobie afektywnej jedno- i dwubiegunowej. Niektóre zaburzenia układu immunologicznego mają charakter zależny od fazy

choroby (Remlinger-Molenda i wsp. 2012). Tak jak w przypadku zakażeń wirusowych w epizodzie depresyjnym w chorobie afektywnej dwubiegunowej dochodzi do patologicznej aktywacji immunologicznej: wzrostu w organizmie białek ostrej fazy, między innymi białka C-reaktywnego (CRP), kwaśnej alfa-1 glikoproteiny (AGP), alfa chymotrypsyny (ACT) i innych, a także zwiększenia się stężenia cytokin prozapalnych (głównie IL-1, IL-6), TNF alfa, spadku produkcji limfocytów T, limfocytów B, komórek NK, cytokin przeciwzapalnych (IL-10) (Remlinger-Molenda i wsp. 2010; Remlinger-Molenda i wsp. 2012). Badania przeprowadzone w ośrodku w Krakowie wykazały natomiast wzrost stężenia receptorów IL-1 (sIL-1RA), oraz receptorów TNF alfa (sTNFR80) w epizodzie depresyjnym choroby afektywnej dwubiegunowej. Dodatkowo markerami późnej fazy choroby okazało się obniżenie liczby receptorów IL-2 (sIL-2R) oraz wzrost liczby receptorów TNF (sTNFR80). W depresji wykazano także podwyższone stężenie czynnika martwicy nowotworów – wzrost stężenia sTRFR80, sTNF60. (Siwek i wsp. 2016). Przeprowadzane badania w epizodzie maniackalnym są nieliczne. Obserwowano tu między innymi obecność zaburzeń odpowiedzi komórkowej, nadmierną produkcję cytokin prozapalnych (głównie IL-2, IL-6), IFN gamma oraz białek ostrej fazy (CRP) (Remlinger-Molenda i wsp. 2010). Badanie prowadzone w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową wykazało, że wyższemu stężeniu IL-4, IL-6, IFN gamma towarzyszyła wyższa punktacja w Skali Manii Younga (Remlinger-Molenda i wsp. 2012). Powyższe wyniki ukazują, że wzrost stężenia wskaźników stanu zapalnego koreluje z nasileniem aktualnie trwającego epizodu chorobowego.

Jak wynika z powyższych rozważań, istnieje ścisły związek między występowaniem chorób afektywnych a zaburzeniem odporności oraz zakażeniami wirusowymi. Lekiem, który ma pozytywne działanie we wszystkich tych trzech aspektach, jest lit.

Lit stosowany jako lek normotymiczny w chorobie afektywnej dwubiegunowej wykazuje działanie na układ immunologiczny, wpływa na przekazywanie sygnałów oraz ma neuroprotektoryjne działanie na mózg. Długotrwałe zażywanie litu wpływa na odporność humoralną oraz komórkową. W trakcie jego przyjmowania dochodzi do wzrostu liczby neutrofilii, limfocytów T, B oraz komórek NK. Jon ten reguluje także działanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza przez zmniejszenie wydzielania kortyzolu. Wpływa on także na zmniejszenie sekrecji cytokin prozapalnych IL-1 i IL-6 oraz zmniejsza aktywność białek ostrej fazy. Jednocześnie pobudza on wytwarzanie cytokin przeciwzapalnych: IL-4, IL-10 (Rapport i wsp. 2001; Maddu i Raghavendra 2015). Działanie neuroprotektoryjne na mózg zachodzi przez aktywację BDNF, wzrost stężenia białka bcl-2, a także hamowanie GSK-3, jon wpływa na układ neuroprzekazników: serotoniny, dopaminy, noradrenaliny. Lit hamuje replikację

wirusa *Herpes simplex* przez blokowanie syntezy wirusowego DNA lub konkurencje z jonami magnezu, katalizującymi reakcje enzymatyczne wirusa (Permoda-Osip i Rybakowski 2009).

Biorąc pod uwagę mechanizm działania litu i jego wpływ na profilaktykę zakażeń wirusowych, można wysunąć teorię, że lek ten znajdzie zastosowanie w profilaktyce i leczeniu zakażeń *Herpes simplex*. Jednak ze względu na działania niepożądane dotychczas tak się nie stało.

U pacjentki w trakcie stosowania litu wystąpiły działania niepożądane w postaci drżenia rąk oraz zmian

skórnych (cechy łojotokowego zapalenia skóry ze zmianami trądzikowymi). Trądzik i zmiany trądzikopodobne są najczęstszym powikłaniem dermatologicznym terapii litem (Yeung i Lee Chan 2004; Springer 2005). Zmiany te pojawiają się przy stosowaniu dawek terapeutycznych, mogą się one zaostrzyć lub pojawić *de novo*. U pacjentki lit został odstawiony ze względu na występujące nasilone zmiany skórne, które wystąpiły mimo że chora nie miała wcześniej problemów dermatologicznych, natomiast po odstawieniu jonu zaobserwowano nasilenie zmian opryszczkowych. ■

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

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.

Authors' contributions / Wkład autorów: Authors have equal contributions to the article / Wkład autorów w powstanie artykułu jest równy.

References / Piśmiennictwo

1. Amsterdam JD, Mailisin G, Hooper MB. Suppression of Herpes simplex virus infections with oral lithium carbonate – a possible antiviral activity. *Pharmacotherapy*. 1996; 16: 1070–1075.
2. Bschor T. Complete suppression of recurrent herpes labialis with lithium carbonate. *Pharmacopsychiat*. 1999; 32: 158.
3. Gaby AR. Natural Remedies for Herpes simplex. *Alternative Medicine Review*. 2006; 11: 93–101.
4. Maddu N, Raghavendra PB. Review of lithium effects on immune cells. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2015; 37: 111–125.
5. Majewska A, Romejko-Wolniewicz E, Zaręba-Szczudlik J, Łuczak M, Młynarczyk G. Wirus opryszczki pospolitej typu 1: epidemiologia i udział wirusa w zakażeniach narządów płciowych. *Nowa Medycyna*. 2001; 1: 16–19.
6. Permoda-Osip A, Rybakowski J. Biologiczne mechanizmy działania litu w kontekście leku normotymicznego. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*. 2009; 1: 7–15.
7. Rapport MH, Manji HK. The effects of lithium on ex vivo cytokine production. *Biol Psychiatry*. 2001; 50: 217–224.
8. Remlinger-Molenda A, Rybakowski J. Neuroimmunologia choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatria Polska*. 2010; 44: 27–38.
9. Remlinger-Molenda A, Wójcicki P, Michalak M, Rybakowski J. Ocena skuteczności wybranych cytokin w epizodzie maniakalnym i depresyjnym choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatria Polska*. 2012; 46: 599–611.
10. Rosińska J, Kozubski W. Powikłania ze strony obwodowego układu nerwowego w przebiegu zakażeń wirusami z rodziny Herpesviridae. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2013; 47: 170–178.
11. Rybakowski J, Amsterdam JD. Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections. *Lithium*. 1991; 2: 43–47.
12. Rybakowski J. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium. *Pharmacopsychiatry*. 2000; 33: 159–164.
13. Rybakowski J. Neuroimmunologia zaburzeń psychicznych. In: *Psychiatria*. Tom 1. Podstawy Psychiatrii. wyd. II, Rybakowski J, Pużyński S, Wciórka J (eds), Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010, 203–205.
14. Rybakowski J, Żelechowska-Ruda E, Chłopocka-Woźniak M. The effect of prophylaxis lithium administration on the recurrence of labial herpes and affective illness. In: *Lithium: Biochemical and Clinical Advances*. Cheschire Weidner Publishing Group 1996, 135–140.
15. Siwek M, Sowa-Kućma M, Styczeń K, Misztak P, Nowak RJ, Szewczyk B *et al*. Associations of serum cytokine receptor levels with melancholia, staging of illnesses, depressive and manic phases, and severity of depression in bipolar disorders. *Mol Neurobiol*. 2016.
16. Skinner GRB, Hartley C, Harper L, Gallimore P. The effects of lithium chloride on the replication of Herpes simplex virus. *Med Microbiol Immunol*. 1980; 168: 258–265.
17. Springer International Publishing Long term lithium therapy is associated with skin reactions – predominantly acne and psoriasis. *Drugs Ther Perspect*. 2005 21: 22. doi:10.2165/00042310-200521030-00008.
18. Stahl SM. Leki stabilizujące nastrój. In: *Podstawy psychofarmakologii*. Tom 3, Stahl SM, Via Medica, Gdańsk 2010, 164–166.
19. Walkowiak B, Namysł J, Prokop J, Żaba R. Opryszczka narządów płciowych – klinika i epidemiologia. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2007; 4: 194–201.
20. Yeung ChK, Lee Chan HH. Cutaneous adverse effects of lithium. *Am J Clin Dermatol*. 2004; 5: 3–8.