

## Lítium a koža

Masarovičová A., Lidaj J.

Prírodné liečebné kúpele Smrdáky  
vedúci lekár MUDr. Ján Lidaj

### Súhrn

#### Lítium a koža

Lítium sa používa v psychiatrii najmä na liečbu bipolárnych afektívnych porúch. V literatúre bolo opísaných množstvo dermatologických nežiaducích účinkov celkovej liečby lítiom. Najčastejšie sa vyskytuje akné a psoriáza, menej často je opisovaná seboroická dermatitída, morbus Darier, folikulitída, xeróza kože, strata vlasov a mnohé iné dermatózy. Paradoxné je, že lítium aplikované lokálne má terapeutický efekt na seboroickú dermatitidu a rekurentné infekcie herpes simplex. Zaujímavý je aj poznatok, že 30 % pacientov s pustulózou psoriázou Barberovho typu, ktorí nikdy neboli liečení celkovo lítiom, majú výrazne zvýšenú hladinu lítia v sére. Ďalšie štúdie mechanizmov interného a externého pôsobenia lítia na kožu v budúcnosti zrejme pomôžu pochopíť aj patogenézu spomínaných kožných ochorenií.

**Kľúčové slová:** lítium – liečba – vplyv na kožu

### Summary

#### Lithium and the Skin

Lithium represents an effective therapy for bipolar affective disorders. Many cutaneous adverse effects related to lithium treatment were published. The most prevalent dermatoses related to lithium therapy are acne and psoriasis, but seborrhoeic dermatitis, Darier's disease, folliculitis, xerosis cutis, hair loss and many others were reported. On the other side, therapeutic effects of topically applied lithium were noted in seborrhoeic dermatitis and recurrent herpes infections. Finding that 30 % of patients with Barber's psoriasis pustulosa who were never treated with oral lithium have markedly higher serum levels of lithium is also very interesting. Further study of internal and external influence of lithium on the skin may help to understand the pathogenesis of above mentioned skin diseases.

**Key words:** lithium – therapy – effects on the skin

## PRVOK LÍTIUM

Lítium objavil v r. 1817 švédsky chemik Johan August Arfvedson. Je to striebrolesklý alkalický kov, mäkkej konzistencie (dá sa krájať nožom), veľmi lahlký (pláva na vode), oheň sfarbuje do karmínovočervena. Pre veľkú reaktivitu sa v prírode nevyskytuje ako čistý kov, ale je viazané v minerálnych kameňoch alebo v minerálnych vodách. Jeho názov pochádza z gréckej – lithos znamená kameň, pretože prvýkrát bolo izolované z kameňa petalit.

Využitie lítia je mnohoraké. Už stáročia sa používa v alternatívnej medicíne pri agresívite, depresiach, anémiah a poruchách činnosti kostnej drene (minerálne vody, ružovité rastliny – Nátržník husí). V psychiatrii sa

lítium používa desatročia najmä na liečbu bipolárnych afektívnych porúch (45). V hematológii je známy jeho pozitívny vplyv na hematopoézu (najmä neutrofily a trombocyty), ktorý sa využíva najmä pri chemoterapii zhoubných nádorov na zníženie rizika infekcie (18, 32). Celkovo aplikované lítium bolo úspešne použité pri liečbe neutropénie a trombocytopénie indukované hexametylmelamínom, cyklofosfamidom, adriamycínom, cis-platinou a neutropénie indukované klozapínom (27, 32). V poslednej dobe sa objavujú správy o využití lítia v liečbe HIV infekcií a zhoršených neurokognitívnych funkcií pri AIDS (10, 16). Zaujímavostou v medicíne je aj použitie lítiových batérií so životnosťou 6–8 rokov v kardiálnych pacemakeroch.

V literatúre bolo publikovaných množstvo prác informujúcich o dermatologických nežiaducích účinkoch cel-

kovo aplikovaného lítia (napr. psoriáza, akné, folikulitída, seboroická dermatitída a iné), ale aj o terapeutických účinkoch lokálne aplikovaného lítia na kožné ochorenia (seboroická dermatitída, rekurentné infekcie herpes simplex). To ukazuje, že spojitosť lítia s kožnými chorobami je zrejmá (4, 5, 7, 17).

## LÍTIUM V PSYCHIATRII

Od r. 1949 sa celkovo aplikované lítium používa v psychiatrii najmä na liečbu bipolárnych afektívnych porúch, pri ktorých sa strieda obdobie mánie s depresiou (45). Terapeutická hladina lítia v sére (0,6–1,5 mmol/l) je rádovo 1000krát vyššia ako normálna sérová hladina lítia, ktorá sa pohybuje okolo 0,27 μmol/l. Toxickej sú hladiny nad 1,5 mmol/l. Dermatologické nežiaduce účinky pri celkovej liečbe lítom sú dokumentované v odbornej literatúre od r. 1968 (4, 30, 36, 44, 45). Najskôr boli opísané rôzne kazuistiky, neskôr boli realizované štúdie, ktoré ukázali, že frekvencia výskytu dermatologických nežiaducích účinkov pri celkovej liečbe lítom varíruje od 3,4–45 % (4, 6, 13, 26, 34, 47). Často sa vyskytuje psoriáza (často pustulózna), akné, akneiformné erupcie, menej často seboroická dermatitída, morbus Darier, suché a tenké vlasy, alopécia, anestézia kože, chronická folikulitída, xeróza kože, generalizovaný pruritus, kožné ulcéracie a angioedém (5, 9, 11, 17, 21, 23, 29).

Vznik nežiaducich účinkov sa vysvetluje tým, že lítium má vplyv na genetický materiál bunkového jadra, spôsobuje chromozomálne odchylinky a má vplyv na expresiu génov (28). V tkanivových kultúrach spôsobuje parakeratózu keratinocytov a blokovaním inhibičného vplyvu prostaglandínov zvyšuje proliferáciu neutrofilov a infiltráciu epidermy neutrofilmi pri vzniku akneiformných erupcií, folikulitídy a pustulóznej psoriázy (3, 14, 40). Lítium modifikuje cytokínové profily u psoriázy, zvyšuje hladinu interferónu  $\gamma$  a interleukínu 2 v koži pacientov so psoriázou (25).

## LÍTIUM A PSORIÁZA

Najčastejšie publikovaným nežiaducim účinkom pri celkovej liečbe lítom je psoriáza. Približne polovica opísaných prípadov sú exacerbácie už po prvom mesiaci liečby, u ďalšej polovice prípadov vznikli prejavy psoriázy prvýkrát v priemere po desiatich mesiacoch terapie (45). Prejavy sú najmä v kapiláriu, prípadne vzniká pustulózna psoriáza, postihnutie nechton a psoriatická artritída (5, 9, 17, 35, 37, 41, 42).

Chan a spol. realizovali v roku 2000 štúdiu v čínskej populácii, v ktorej sa zaoberali dermatologickými nežiaducimi účinkami pri celkovej liečbe lítom. Uzáverajú až 45% výskyt dermatologických nežiaducich účinkov pri

p. o. liečbe lítom (12). Až u 6 % z 51 pacientov liečených p. o. lítom zistili psoriázu, pričom prevalencia psoriázy v čínskej populácii je iba 0,3 % (12, 38, 46).

Zaujímavé je zistenie autorov Arenberger a Novotný, ktorí v r. 1990 publikovali štúdiu zameranú na zistenie hladiny lítia u pacientov s pustulóznom psoriázou Barbovho typu, ktorí nikdy neboli liečení celkovo lítom. Do štúdie bolo zahrnutých 17 pacientov. U 30 % z nich sa zistili výrazne zvýšené hladiny lítia v sére – od 0,1 do 0,3 mmol/l (1).

## LIEČBA DERMATOLOGICKÝCH NEŽIADUCICH ÚČINKOV

Väčšina dermatologických nežiaducich účinkov celkovo liečby lítom je reverzibilná pri znížení dávky alebo prerušení p.o. liečby lítom, okrem niektorých prípadov psoriázy (45).

Pri liečbe prejavov psoriázy sa najčastejšie používajú orálne retinoidy. Ďalšiu možnosť ukazuje dvojito slepá, placebo kontrolovaná štúdia použitia  $\omega$ -3 nenasýtených mastných kyselín v liečbe psoriázy ako nežiaduceho účinku celkovej liečby lítom. Autori odporúčajú dávku 4–6 g  $\omega$ -3 nenasýtených mastných kyselín v infúzii na deň (2). Pri psoriáze torpídnej na liečbu je však nutné zvážiť zníženie alebo vysadenie p. o. lítia (6, 12, 45). V liečbe akné a akneiformných prejavov sa najčastejšie používajú lokálne retinoidy (31). Kontraindikované sú tetracyklínové antibiotiká pre nefrotoxicitu i zvýšenie hladiny lítia do toxickejho pásma (19). Folikulitída na ramenách a nohách obvykle spontánne ustúpi (33, 45).

## LIEČEBNÉ ÚČINKY LÍTIA

Zaujímavé je, že lítium aplikované lokálne má antiinflamatórný efekt, ktorý je vysvetlovaný inhibíciou širokej škály prostaglandínov a eikozanoidov (45). Preto sa na lokálnej liečbe seboroickej dermatitídy a rekurentných orálnych i genitálnych infekcií herpes simplex používa kombinácia 8% sukcinátu lítia s 0,05% síranom zinočnatým alebo 8% glukonát lítia v masti (7, 8, 39, 45). Pri rekurentných infekciách herpes simplex sa po lokálnej liečbe lítom znížuje bolestivosť, irritácia a uvoľnenie vírusu z buniek. Potenciálne je využitie lokálneho lítia pri atopickej dermatitíde a kontaktnej dermatitíde (45).

Pri liečbe seboroickej dermatitídy 8% sukcinátom lítia s 0,05% síranom zinočnatým v masti bolo zaznamenané signifikantné zlepšenie, dokonca aj u pacientov s AIDS (8, 15). Prípravok sa aplikuje dvakrát denne, je dobre tolerovaný až na mierne prechodné podráždenie kože. Liečebný efekt nastupuje za 2,5 dňa až 2 týždne (8). Mechanizmom účinku je blokovať uvoľnenia

voľných mastných kyselín v koži, čím sa redukuje množstvo *Pityrosporum ovale*, ktoré nemá voľné mastné kyseliny nevyhnutné pre svoj rast (45). Plazmatické hladiny lítia sú počas lokálnej terapie zanedbateľné aj pri prologovanej liečbe (8).

## BALNEOLÓGIA A DIETOTERAPIA

Z balneoterapie je známe, že lítium sa z kúpeľa vstrebať cez rovnaké kanály ako sodík. Sodík má k týmto kanálom vyššiu afinitu, preto NaCl v kúpeľi už v polovičnej koncentrácií inhibuje perkutánnu penetráciu lítia (22). Po pití lítiového roztoku je obsah lítia v tkanivách vyšší ako po kúpeľoch v roztoku lítia (22). V dietoterapii psoriázy sa preto neodporúčajú minerálne vody s vyšším obsahom lítia (Vincentka, Šaratika), ale napríklad Mattoni s nulovým obsahom lítia (24). Vyšší obsah lítia majú aj citróny a pomaranče (1). Vynára sa otázka, či k zhoršeniu atopickej dermatitídy po požití citrusov neprispieva aj lítium, ktorého vedľajším účinkom môže byť aj suchosť kože (11). Lítium sa z organizmu vylučuje močom, ale nie potom. Tento poznatok je dôležitý najmä pre pacientov užívajúcich lítium celkovo. Ak by sa pri pobytu v saune z organizmu vylúčilo značné množstvo sodíka, hladina lítia by sa zvýšila do toxického pásma, pretože lítium má úzke terapeutické okno (20, 43).

## ZÁVER

Z uvedených údajov je zrejmé, že lítium a jeho zlúčeniny sa v súvislosti s kožou správajú paradoxne. Celkovo aplikované lítium spôsobuje vznik i exacerbácie viacerých dermatóz, ale lokálne aplikované lítium má u niektorých terapeutický efekt. Ďalšie štúdie mechanizmov interného a externého pôsobenia lítia na kožu v budúnosti zrejme pomôžu pochopiť aj patogenézu spomínaných kožných ochorení.

## LITERATÚRA

- ARENBERGER, P., NOVOTNÝ, F. Psoriasis pustulosa Barber a hladina lithia v séru. *Čes-slov Derm*, 1990, 65 (5), s. 304–306.
- AKKERHUIS, GW., NOLEN, WA. Lithium – Associated psoriasis and ω-3 fatty acids. *Am J Psychiat*, 2003, 160 (7), p. 1355.
- BLOOMFIELD, FJ., YOUNG, MM. Enhanced release of inflammatory mediators from lithium-stimulated neutrophils in psoriasis. *Br J Dermatol*, 1983, 109(1), p. 9–13.
- CALLAWAY, CL., HENDRIE, HC., LUBY, CB., LUBY, ED. Cutaneous conditions observed in patients during treatment with lithium. *Am J Psychiat*, 1968, 124(8), p. 1124–1125.
- CARTER, TN. The relationship of lithium carbonate to psoriasis. *Psychosomatics*, 1972, 13(5), p. 325–327.
- DEANDREA, D., WALKER, N., MEHILMAUER, M., WHITE, K. Dermatological reactions to lithium: a critical review of the literature. *J Clin Psychopharmacol*, 1982, 2(3), p. 199–204.
- DRENO, B., MOYSE, D. Lithium gluconate in the treatment of seborrheic dermatitis: A multicenter, randomized, double-blind study versus placebo. *Eur J Dermatol*, 2002, 12(6), p. 549–552.
- Efalth Multicenter Trial Group. A double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of lithium succinate ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 1992, 26(3), p. 452–457.
- EVANS, DL., MARTIN, W. Lithium carbonate and psoriasis. *Am J Psychiat*, 1979, 136(10), p. 1326–1327.
- HARVEY, BH., MEYER, CL., GALLICHO, VS., MANJI, HK. Lithium salts in AIDS and AIDS-related dementia. *Psychopharmacol Bull*, 2002, 36(1), p. 5–26.
- HOXTELL, E., DAHL, MV. Xerosis from lithium carbonate. *Arch Dermatol*, 1975, 111(8), p. 1073–1074.
- CHAN, HHL., WING, Y., SU, R., VAN KREVEL, CH., LEE, S. A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *J Affect Disord*, 2000, 57(1), p. 107–113.
- CHRISTOUDOULOU, GN., GEORGALA, S., VARELTZIDES, A. Lithium in seborrheic dermatitis. *Psychiatr J Univ Ott*, 1983, 8(1), p. 27–29.
- KONDO, S., HOZUMI, Y. Organ culture of skin of rabbits and guinea pigs – maintenance of complete keratinisation and effect of lithium on keratinisation. *J Dermatol*, 1986, 13(2), p. 92–100.
- LANGTRY, JA., ROWLAND PAYNE, CM., STAUGHTON, RC. Topical lithium succinate ointment (Efalith) in the treatment of AIDS-related seborrhoeic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*, 1997, 22(5), p. 216–219.
- LETENDRE, SL., WOODS, SP., ELLIS, RJ., ATKINSON, JH., MASLIAH, E., VAN DEN BRANDE, G., DURELLE, J., GRANT, I., EVERALL I. Lithium improves HIV-associated neurocognitive impairment. *AIDS*, 2006, 20(14), p. 1885–1888.
- LOWE, NJ., RIDGWAY, HB. Generalised pustular psoriasis precipitated by lithium carbonate. *Arch Dermatol*, 1978, 114(12), p. 1788–1789.
- 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(5), p. 257–260.
- MALT, U. Lithium carbonate and tetracycline interaction. *BMJ*, 1978, 2, č. 6135, p. 502.
- MATEJ, M. *Sauna v prevenci a terapii*. Martin: Osveta, 1984, 296 s.
- MERCKE, Y., SHENG, H., KHAN, T. Hair loss in psychopharmacology. *Ann Clin Psychiatry*, 2000, 12(1), p. 35–42.
- MIFUNE, M. Studies on the trace elements in the field of balneology. Lithium. *J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol*, 1985, 48(3), p. 113–136.
- MORTIMER, PS., DAWBER, RP. Hair loss and lithium. *Int J Dermatol*, 1984, 23(9), p. 603–604.
- NOVOTNÝ, F. Ovlivňuje dieta prubeh psoriázy? *Čs Derm*, 1989, 64(1), p. 15–19.
- OCKENFELS, HM., WAGNER, SN., KEIM-MAAS, C. Lithium and psoriasis: cytokine modulation of cultured

- lymphocytes and psoriatic keratinocytes by lithium. *Arch Dermatol Res*, 1996, 288(4), p. 173–178.
26. OKRASINSKI, H. Lithium acne. *Dermatologica*, 1977, 154(4), p. 251–253.
  27. PATON, C. Managing clozapine-induced neutropenia with lithium. *Psychiatr Bull*, 2005, 29(5), p. 186–188.
  28. PETERS, DJM., VAN LOOKEREN COMPAGNE, MM., VAN HAESTERT, PJM., SPEK, W., SCHAAP, P. Lithium ions induce prestalk-associated gene expression and inhibit prespore gene expression in *Dictyostelium discoideum*. *J Cell Sci*, 1989, 93(1), p. 205–207.
  29. POSEY, R. E. Lithium carbonate dermatitis. *JAMA*, 1972, 221(13), p. 1517.
  30. REIFFERS, J., DICK, P. Cutaneous side-effect of treatment with lithium. *Dermatologica*, 1977, 155(3), p. 155–163.
  31. REMMER, HI., FALK, WE. Successful treatment of lithium-induced acne. *J Clin Psychiatr*, 1986, 47(1), p. 48.
  32. RICHMAN, CM., MAKII, MM., WEISER, PA., HERBST, AL. The effect of lithium carbonate on chemotherapy-induced neutropenia and thrombocytopenia. *Am J Hematol*, 1984, 16(4), p. 313–323.
  33. RIFKIN, A., KURTIN, SB., QUITKIN, F. Lithium-induced folliculitis. *Am J Psychiatr*, 1973, 130(9), p. 1018–1019.
  34. RUBIN, MB. Lithium induced Darier's disease. *J Am Acad Derm*, 1995, 32(4), p. 674–675.
  35. RUDOLPH, RI. Lithium-induced psoriasis of the fingernails. *J Am Acad Dermatol*, 1992, 26(1), p. 135–136.
  36. SARANTIDIS, D., WATERS, B. A review and controlled study of cutaneous conditions associated with lithium carbonate. *Br J Psychiatr*, 1983, 143(1), p. 42–50.
  37. SASAKI, T., SAITO, S., AIHARA, M., OHSAWA, J., IKEZAWA, Z. Exacerbation of psoriasis during lithium treatment. *J Dermatol*, 1989, 16(1), p. 59–63.
  38. SHAO, C., ZHANG, G., WANG, G. Distribution od psoriasis in China: a nationwide screening. *Proc. CAMS and PUMC*, 1987, 2(2), p. 59–65.
  39. SKINNER, G. R. Lithium ointment for genital herpes. *Lancet*, 1983, II, č. 8344, p. 288.
  40. ROTHSTEIN, G., CLARKSON, DR., LARSEN, W. Effect of lithium on neutrophil mass and production. *N Engl J Med*, 1978, 298(4), p. 178–180.
  41. SKERRITT, P. W. Psoriatic arthritis during lithium therapy. *J Psych*, 1987, 21(4), p. 601–604.
  42. SKOVEN, I., THORMANN, J. Lithium compound treatment and psoriasis. *Arch Dermatol*, 1979, 115(10), p. 1185–1187.
  43. TONKS, CM. Lithium intoxication induced by dieting and sauna. *Brit Med J*, 1977, 26(2) p. 1396–1397.
  44. VESTERGAARD, P., ARNDISEN, A., SCHOU, M. Clinically significant side-effects of lithium treatment: a survey of 237 patients in long-term treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 1980, 62(3) p. 193–200.
  45. YEUNG, ChK., CHAN, HHL. Cutaneous adverse effect of lithium. Epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol*, 2004, 5(1), p. 3–8.
  46. YIP, SY. The prevalence of psoriasis in the Mongoloid race. *J Am Acad Dermatol*, 1984, 10(6) p. 965–968.
  47. YODER, FW. Acneiform eruption due to lithium. *Arch Dermatol*, 1975, 111(3) p. 396–397.

*Došlo do redakce: 11. 1. 2007*

MUDr. Alena Masarovičová

Prírodné liečebné kúpele

906 03 Smrdáky

SR

masarovicovaa@spasmrdaky.sk

## PĚSTAVUJEME



Novou přednostkou kožního oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem byla jmenována od ledna 2007 paní **MUDr. Olga Filipovská**.

MUDr. Olga Filipovská se narodila v roce 1971 v Sankt Petřburku (Rusko) v rodině tří generací lékařů, její matka je dermatoložka. Absolvovala Lékařskou fakultu Univerzity Karlovy v Plzni, kde promovala v r. 1995. Atestaci I. stupně v oboru dermatovenerologie složila v r. 1998, atestaci II. stupně v oboru v r. 2003. Od r. 2006 má licenci ČLK pro výkon funkce vedoucího lékaře v oboru dermatovenerologie. Je členkou České dermatovenerologické společnosti JEP a Společnosti pro léčbu chronických ran.

Od r. 1995 pracovala jako sekundární lékařka dermatovenerologického odd. Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem a od r. 1996 do r. 2006 též jako ambulantní lékařka Kožního sanatoria s.r.o. v Ústí nad Labem. Její pedagogická činnost začala roku 2001, od kdy pravidelně přednáší na kurzu pro lékaře a SZP Masarykovy nemocnice a Pedagogické fakulty UJEP v Ústí nad Labem „Moderní metody ošetřování běrcových vředů“. Dále přednáší v rámci kontinuálního vzdělávání praktických lékařů nebo na dermatovenerologických seminářích Severních Čech. Jejím odborným zaměřením je léčba běrcových vředů, hydratace kůže, venerologie.

Česko-slovenská dermatologie