

## 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 nežiaducich účinkov celkovej liečby lítium. 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 dermatitídu a rekurentné infekcie herpes simplex. Zaujímavý je aj poznatok, že 30 % pacientov s pustulóznou psoriázou Barberovho typu, ktorí nikdy neboli liečení celkovo lítium, majú výrazne zvýšenú hladinu lítia v sére. Ďalšie štúdie mechanizmov interného a externého pôsobenia lítia na kožu v budúcnosti zrejme pomôžu pochopiť aj patogenézu spomínaných kožných ochorení.

*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 ľahký (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 gréčtiny – lithos znamená kameň, pretože prvýkrát bolo izolované z kameňa petalit.

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

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

V literatúre bolo publikovaných množstvo prác informujúcich o dermatologických nežiaducich 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 spojitost lítia s kožnými chorobami je zrejma (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 rádo-vo 1000krát vyššia ako normálna sérová hladina lítia, ktorá sa pohybuje okolo 0,27  $\mu$ mol/l. Toxické sú hladiny nad 1,5 mmol/l. Dermatologické nežiaduce účinky pri celkovej liečbe lítiom 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 nežiaducich účinkov pri celkovej liečbe lítiom varíruje od 3,4–45 % (4, 6, 13, 26, 34, 47). Často sa vyskytuje psoriáza (často pustulózná), akné, akneiformné erupcie, menej často seboroická dermatitída, morbus Darier, suché a tenké vlasy, alopecia, anestézia kože, chronická folikulitída, xeróza kože, generalizovaný pruritus, kožné ulcerácie a angioedém (5, 9, 11, 17, 21, 23, 29).

Vznik nežiaducich účinkov sa vysvetľuje tým, že lítium má vplyv na genetický materiál bunkového jadra, spôsobuje chromozomálne odchýlky a má vplyv na expresiu génov (28). V tkanivových kultúrach spôsobuje parakeratózu keratinocytov a blokovanie 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 lítiom 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 kapilícii, prípadne vzniká pustulózná psoriáza, postihnutie nechtovej 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 lítiom. Uvádajú až 45% výskyt dermatologických nežiaducich účinkov pri

p. o. liečbe lítiom (12). Až u 6 % z 51 pacientov liečených p. o. lítiom 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 pustulóznou psoriázou Barberovho typu, ktorí nikdy neboli liečení celkovo lítiom. 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 celkovej liečby lítiom je reverzibilná pri znížení dávky alebo prerušení p.o. liečby lítiom, okrem niektorých prípadov psoriázy (45).

Pri liečbe prejavov psoriázy sa najčastejšie používajú orálne retinoidy. Ďalšiu možnosť ukazuje dvojito slepá, placebom kontrolovaná štúdia použitia  $\omega$ -3 nenasýtených mastných kyselín v liečbe psoriázy ako nežiaduceho účinku celkovej liečby lítiom. 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 toxického pásma (19). Folikulitída na ramenách a nohách obvykle spontánne ustúpi (33, 45).

## LIEČEBNÉ ÚČINKY LÍZIA

Zaujímavé je, že lítium aplikované lokálne má antiinflatórnny efekt, ktorý je vysvetľovaný inhibíciou širokej škály prostaglandínov a eikozanoidov (45). Preto sa na lokálnu liečbu 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 lítiom znižuje bolestivosť, iritácia a uvoľňovanie 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 blokovanie uvoľňovania

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 prolongovanej liečbe (8).

## BALNEOLÓGIA A DIETOTERAPIA

Z balneoterapie je známe, že lítium sa z kúpeľa vstrebaáva cez rovnaké kanály ako sodík. Sodík má k týmto kanálom vyššiu afinitu, preto NaCl v kúpeli už v polovičnej koncentrácii 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, Šaratica), 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 pobyte 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 zrejme, 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 budúcnosti 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  $\omega$ -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., MEHLMAUER, 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.
- Efalith 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., GALLICCHIO, 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.
- CHRISTODOULOU, 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 seborrheic 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 pruběh 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 HAASSTERT, 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 Psychiat*, 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 Psychiat*, 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 Psychiat*, 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 of 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 Psychiat 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  
Přírodní léčebné kúpele  
906 03 Smrdáky  
SR

masarovicovaa@spasmrdaky.sk

## PĚDSTAVUJEME



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 Petěrburku (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 bérceových vředů“. Dále přednáší v rámci kontinuálního vzdělávání praktických lékařů nebo na dermatovenerologických seminářích Severních Čech. Jejím odborným zaměřením je léčba bérceových vředů, hydratace kůže, venerologie.