

## Beneficial effect of lithium in female patient with bipolar affective illness and psoriasis

*Korzystne efekty stosowania litu u pacjentki z chorobą afektywną dwubiegunową oraz współistniejącą łuszczycą*

Przemysław Filipiak<sup>1</sup>, Anna Jaskóła<sup>1</sup>, Karolina Gattner<sup>1</sup>

<sup>1</sup> HCP Medical Centre, Poznań

### ABSTRACT

**Objectives.** Psoriasis makes a relative contraindication for lithium treatment which can exacerbate its symptoms or induce it itself. On the other hand, lithium exerts immuno-modulatory activity.

**Case study.** In this paper, a case of a female patient is presented. The patient has been treated since 2012 for bipolar affective illness (bipolar disorder – BD) and psoriasis, which occurred for the first time during a depressive episode. Despite intensive pharmacological treatment, both as inpatient and outpatient, a satisfactory

improvement of affective illness has not been obtained. After the introduction of lithium, a remission of BD was achieved as well as a reduction of psoriatic changes, which have been maintained until now (2021).

**Conclusion.** The remission of Bipolar Disorder (BD) on lithium can suggest that the patient belongs to the group of the so-called excellent lithium responders. In the presented case remission of psoriasis was observed during lithium treatment. This case report must be treated with caution because remission could be spontaneous and the patient needs further observation.

### STRESZCZENIE

**Wstęp.** Łuszczycyca stanowi względne przeciwwskazanie do stosowania litu, który może zaostrzać jej objawy lub przyczyniać się do jej wystąpienia. Lit ma działanie immunomodulacyjne.

**Opis przypadku.** W artykule przedstawiono przypadek pacjentki leczonej od 2012 roku z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) oraz łuszczycy, która po raz pierwszy wystąpiła w trakcie zespołu depresyjnego. Pomimo intensywnego leczenia farmakologicznego w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych nie udało się uzyskać istotnej poprawy w zakresie choroby afektywnej. Po wprowadzeniu litu w 2017 roku uzyskano remisję ChAD oraz zredukowanie objawów łuszczycy, utrzymujące się do chwili obecnej (2021 rok).

**Komentarz.** Remisja choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) pod wpływem litu może świadczyć o tym, że



Received: 21.01.2021  
Accepted: 16.02.2021

#### KEYWORDS

- lithium
- bipolar disorder
- psoriasis

#### SŁOWA KLUCZOWE

- lit
- choroba afektywna dwubiegunowa
- łuszczycyca

#### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Przemysław Filipiak  
HCP Medical Centre  
194, 28 Czerwca 1956 r. str.  
61-485 Poznań, Poland  
email: [przemyslaw.m.filipiak@gmail.com](mailto:przemyslaw.m.filipiak@gmail.com)

pacjentka należy do grupy tzw. *excellent lithium responders*, czyli osób, u których efekty leczenia litem są bardzo dobre. W prezentowanym przypadku u pacjentki zaobserwowano ustąpienie zmian łuszczycowych pomimo

zastosowania terapii litem. Spostrzeżenie to należy traktować z ostrożnością, gdyż nie można wykluczyć chociażby samoistnej poprawy w przebiegu łuszczycy, a pacjentka wymaga dalszej obserwacji.

## Introduction

Psoriasis is a chronic, relapsing autoimmune disease that is one of the most common genetically determined diseases. It affects approximately 2% of the general population (Jabłońska & Majewski, 2002). The aetiology of psoriasis has many factors; both genetic and immunological factors are considered. Additional factors that may cause or worsen psoriatic lesions include the environment, medications used by the patient, infections, and stress. The key role in the pathogenesis of psoriasis plays tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) secreted by abnormally stimulated T lymphocytes. TNF- $\alpha$  activates and increases the proliferation of keratinocytes and their resistance to apoptosis. It is also responsible for the growth and differentiation of B lymphocytes and the proliferation of T lymphocytes. Its level correlates with psoriasis activity and TNF- $\alpha$  itself is a target for pharmacotherapy (Jabłońska & Majewski, 2002; Nenman & Adamski, 2009). The proliferation of keratinocytes results in a characteristic image of the inflamed skin – a reddish-brown papule, clearly demarcated from its surroundings, with a fine lamellar exfoliating surface.

The proliferation of keratinocytes results in the formation of the characteristic inflamed skin pattern of a reddish-brown papule, clearly distinct from its surroundings, with a fine flaky exfoliating surface. As well as causing skin symptoms, psoriasis can also affect the joints. This form is particularly significant as it can lead to a permanent disability of the patient (Jabłońska & Majewski, 2002).

Some medications can have a significant impact on the course of psoriatic lesions. These drugs include lithium, beta-blockers, or antimalarial medication (chloroquine). These agents can worsen the course of a patient's existing psoriasis, both exacerbating existing lesions and causing the formation of new ones. They can also cause *de novo* psoriasis symptoms in a patient never treated for it (Kim *et al.*, 2010; Tsankov *et al.*, 2000). Lithium is a mood-stabilising drug and the agent of choice for the prevention of manic and depressive relapses in bipolar affective disorder (BPAD). A very good clinical response to the prophylactic use of lithium is observed in approximately 33% of patients diagnosed with BPAD (Rybakowski, 2001). This group is referred to as *excellent lithium responders* – patients with a very good response to lithium therapy. This term was coined by Paul Grof, who presented a group of people with BPAD in his work

(Grof, 1999), in whom lithium monotherapy leads to remission of the disease, but this remission must last for a long time, i.e. at least 10 years, and the patient must function well during this period. In 2001, in the Poznań centre, the percentage of patients with a very good response to lithium therapy was about 33% (Rybakowski *et al.*, 2001). Among the mood-stabilising drugs, lithium has the strongest effect in reducing suicidal tendencies. The most important mechanism of action of lithium at the cellular level is its effect on the phosphatidylinositol system and inhibition of the glycogen synthase kinase 3 beta enzyme (Rybakowski, 2019). The most common side effects in the initial use of lithium are nausea, diarrhoea, hand tremor, weight gain, and dermatologic complications. Among the latter, acne occurs in about 3.5–4.5% of cases and psoriasis in 2–6% (Jaeschke, 2018).

The association between lithium use and psoriasis was first reported in 1972 and involved three patients diagnosed with psoriasis in whom the inclusion of lithium for bipolar affective disorder resulted in a significant worsening of the skin disease (Carter, 1972). A few years later, Skoven and Thormann (1979) presented 12 cases indicating an association between psoriasis and lithium use, 3 of which involved exacerbations of original psoriasis and the remaining 9 described the occurrence of psoriasis due to the introduction of lithium treatment (Skoven, Thormann, 1979). In the following years, a significant prevalence of secondary skin lesions, including psoriasis, has been demonstrated in patients treated with lithium (Sarantidis & Waters, 1983; O'Brien & Koo, 2006; Fry & Baker, 2007). A study by Brauchli *et al.* (2009) found that chronic lithium use was associated with an increased risk of psoriasis (odds ratio was 1.68). In the same year, Mohammad Jafferany, in his article addressed to general practitioners, attempted to systematise the care of patients requiring lithium therapy who developed psoriatic lesions. He found, among other things, that psoriasis in patients treated with lithium is sometimes treatment-resistant (Jafferany, 2008).

The mechanism of action of lithium responsible for its effect on skin lesions in patients with psoriasis is related to a decrease in cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and inositol levels, which alter calcium homeostasis. Interestingly, the same mechanism is responsible for the therapeutic properties of lithium in BPAD (D'Onofrio *et al.*, 2017). Inositol is a second intracellular messenger affecting cell functioning, growth, and differentiation.

The link between blocking the inositol phosphorylation pathway and the occurrence of lithium provoked psoriatic lesions is related to a decrease in cellular calcium levels. Low calcium levels increase keratinocyte proliferation and affect their final differentiation and severity of psoriatic lesions (O'Brien & Koo, 2006; Fry & Baker, 2007). This hypothesis seems to be supported by the fact that the use of inositol in a patient treated with lithium with exacerbation of psoriasis results in the relief of skin lesions (Ockenfels *et al.*, 1995). Lithium has also been shown to increase the production of interleukin-2, TNF- $\alpha$  and interferon-gamma in keratinocytes, which is associated with the induction of psoriatic lesions through the promotion of keratinocyte proliferation and increased resistance to apoptosis. The most common manifestation of psoriasis lesions caused by lithium treatment are scale-like lesions (O'Brien & Koo, 2006; Fry & Baker, 2007; Ockenfels *et al.*, 1995).

In the reported case, the patient achieved remission of bipolar affective disorder during the follow-up period (3 years). This remission can be assessed using the Alda scale, a ten-point scale that evaluates the efficacy of prophylactic use of lithium (Alda, 1999). In the described case, lithium-induced remission according to the Alda scale (Alda = 9, which means a very good response to treatment with minimal residual symptoms, which in the presented patient are transient minor sleep disturbances). A longer follow-up time is required for the patient to be classified as an excellent lithium responder. In addition, the patient showed regression of psoriatic lesions, which is unusual for lithium use in BPAD, as the publications and studies reviewed by the authors suggest that lithium exacerbates the course of psoriasis or may contribute to its development.

### Case description

Patient: age 42, mother of a 19-year-old daughter. Medical history revealed family burdens, i.e. father addicted to alcohol, using psychological and physical abuse against the family. In 2019, the patient ended a long-term relationship. She had been receiving psychiatric treatment since 2012, initially with a diagnosis of depression. At that time, she was taking venlafaxine in doses up to 75 mg per day and mirtazapine in doses up to 30 mg per day. In 2013, the patient had a manic episode and was hospitalised psychiatrically for this reason. The bipolar affective disorder was diagnosed. At that time, olanzapine at a dose of 20 mg per night and carbamazepine at a dose of up to 600 mg per day were used. The patient reported that she had about 5 affective episodes in a year – two manic and three depressive episodes, lasting about 4 weeks. During the manic episode, the patient had a tendency to abuse alcohol and to discontinue medication on her own. She remained under the constant care of a psychotherapist.

During the depressive episode, she manifested suicidal thoughts and tendencies. In 2015, she tried to hang herself from a doorknob. Quetiapine was then included in the treatment at a dose of up to 600 mg per day with good results. During depressive episodes, the patient was additionally administered citalopram, up to 20 mg per day.

Another hospitalisation occurred in July 2017 due to a manic episode. The patient developed a depressive episode shortly after her hospitalisation and was admitted two months later for a mixed depressive episode in the course of bipolar affective disorder with intense suicidal thoughts. A tendency to irritability, impulsivity, depression, anergy, and anhedonia were observed. During the hospitalisation, quetiapine, up to 700 mg per day, carbamazepine 2 times 600 mg per day, and lamotrigine 2 times 100 mg per day were included in the treatment. No satisfactory improvement was observed. The patient continued to be irritable and sharp-tempered. Therefore, lithium treatment was considered as a treatment option. The patient's history revealed that she has had psoriasis since 2012, and the psoriatic lesions first appeared during a depressive episode. In 2017, psoriatic lesions occurred on the scalp, upper extremities, lower extremities, abdomen, and back. During exacerbations the patient uses topical agents (mometasone ointment) and follows dietary recommendations – she limits sweets and avoids spicy food. On admission to the hospital, somatic abnormalities were observed in the form of exacerbated psoriatic lesions around the joints and forearms.

Since the previous treatment was ineffective and psoriasis is a relative contraindication for using lithium, it was assumed that the benefits from the stabilisation of mental status would outweigh the risk of psoriasis exacerbation, and after previous examinations (ECG, thyroid hormone levels) lithium salts were introduced and the daily dose was gradually increased to 1000 mg. At this dosage, a lithium concentration of 0.7 mmol/l was achieved. The patient tolerated the treatment well. The withdrawal of psoriatic lesions was observed. Due to hand tremor, which was a side effect of lithium pharmacotherapy, propranolol was included at a dose of 10 mg per day and the tremor was reduced. Final stabilisation of mental status was achieved with the following pharmacotherapy: lithium 1000 mg per day, lamotrigine 200 mg per day, extended-release quetiapine 400 mg per day, and 100 mg of an immediate-release formulation of quetiapine. This treatment had both psychiatric and dermatological effects. Remission of psoriatic lesions has also been maintained since successful mood stabilisation.

### Comment

The pathogenesis of depression is presumed to involve the decreased expression of neurotrophic hormones, atrophy of hippocampal cells, and impaired neurogenesis

(Duman *et al.*, 1997). Interleukin-1 (IL-1), which regulates sleep and appetite processes, plays an important role. Additionally, an increase in IL-6, IL-2, and TNF receptors is observed (Remlinger-Molenda *et al.*, 2012). The abnormal activation of the immune system described above is also observed during viral infections (Swierkosz *et al.*, 2016). A study from the Department of Adult Psychiatry in Poznań, conducted in collaboration with the Depression Research Unit, University of Pennsylvania in Philadelphia, showed that lithium salts have antiviral effects, especially against herpes viruses (herpes simplex virus, HSV) (Rybakowski, 2002). Lithium ions affect both humoral and cellular immunity. In HSV infection, lithium causes an increase in lymphocyte response as well as increased immunoglobulin production. An increase in neutrophils, T4 lymphocytes, B lymphocytes, and NK cells is observed during lithium carbonate administration. This mechanism is also used when lithium is used to treat clozapine-induced agranulocytosis (Blier *et al.*, 1998). When the viral agent is not present, lithium has an immunomodulatory effect. It manifests itself mainly through the action on cytokine system – inhibition of proinflammatory cytokines (IL-6) with simultaneous stimulation of anti-inflammatory cytokines (IL-10).

In the presented case, a time relationship between the onset of psoriatic lesions and the first depressive episode is noticeable. According to the inflammatory

theory of depression, increased inflammation-promoting mechanisms reduce systemic resistance to psoriatic lesions, particularly in predisposed individuals. The patient first observed skin lesions during an ongoing depressive episode.

Despite multiple modifications of psychiatric treatment, full stabilisation of mental state was not achieved, and the patient associated the severity of skin lesions with depressive episodes, which was probably related to the generalised inflammatory process intensifying during these periods. Lithium introduced into therapy, despite being a drug that can induce psoriasis, in this case, may have had an immunomodulatory effect, reducing the inflammatory response and thus reducing the severity of the underlying disease. Remission of BPAD under the influence of lithium may indicate that the patient belongs to the group of so-called excellent lithium responders, although qualification to this group requires additionally meeting the time criterion (at least 10 years of remission) and good functioning in this period. In the absence of other reports on the beneficial effect of lithium in patients with coexisting bipolar disorder and psoriasis, it should be emphasised that the positive influence of lithium on the course of both diseases in the patient is a hypothesis that should be further studied and analysed depending on the further course of the diseases in the described patient. ■

## Wstęp

Łuszczyca jest przewlekłą, nawracającą chorobą autoimmunologiczną, należąca do jednych z najczęstszych chorób uwarunkowanych genetycznie. Dotyka około 2% populacji ogólnej (Jabłońska i Majewski, 2002). Etiologia łuszczycy jest wieloczynnikowa: pod uwagę bierze się zarówno czynniki genetyczne, jak i immunologiczne. Dodatkowymi czynnikami mogącymi wywoływać lub pogarszać zmiany łuszczycowe są: środowisko, stosowane przez pacjenta leki, infekcje oraz stres. Kluczową rolę w patogenezie łuszczycy odgrywa czynnik martwicy nowotworów TNF- $\alpha$  wydzielony przez nieprawidłowo pobudzone limfocyty T. TNF- $\alpha$  aktywuje i zwiększa proliferację keratynocytów i ich oporność na apoptozę, odpowiedzialny jest również za wzrost i różnicowanie limfocytów B oraz proliferację limfocytów T. Jego poziom koreluje z aktywnością łuszczycy, a sam TNF- $\alpha$  jest punktem docelowym farmakoterapii (Jabłońska i Majewski, 2002; Nenman i Adamski, 2009). Proliferacja keratynocytów powoduje powstawanie charakterystycznego dla choroby obrazu zmienionej zapalnie skóry – czerwonobrunatna grudka, wyraźnie odgraniczona od otoczenia, o drobno-płatowej złuszczej się powierzchni. Łuszczyca, oprócz

tego, że daje objawy skórne, przebiegać może również z zajęciem stawów. Postać ta jest szczególna, gdyż może prowadzić do trwałego inwalidztwa chorego (Jabłońska i Majewski, 2002).

Niektóre leki mogą mieć znaczący wpływ na przebieg zmian łuszczykowych. Do leków tych zaliczamy m.in. lit, leki  $\beta$ -adrenolityczne czy leki przeciwmalaryczne (chlorochina). Środki te mogą pogorszyć przebieg już trwającej u pacjenta łuszczycy, zarówno nasilając istniejące już zmiany, jak i prowokując powstawanie nowych. Mogą też wywołać objawy łuszczycy *de novo* u pacjenta nigdy nieleczonego z tego powodu (Kim i wsp., 2010; Tsankov i wsp., 2000). Lit jest lekiem normotymicznym i środkiem z wyboru dla profilaktyki nawrotów maniakalnych i depresyjnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD). Bardzo dobrą odpowiedź kliniczną na stosowanie profilaktyczne litu obserwuje się u ok. 33% chorych z rozpoznaniem ChAD (Rybakowski, 2001). Grupę tę określa się jako *excellent lithium responders*, co można tłumaczyć jako „pacjenci z bardzo dobrym efektem terapii litem”. Twórcą tego terminu jest Paul Grof, który w swojej pracy (Grof, 1999) przedstawił grupę osób z ChAD, u których monoterapia litem prowadzi do remisji choroby, przy czym remisja ta musi utrzymywać się



długotrwanie, tj. przynajmniej 10 lat, i pacjent musi dobrze funkcjonować w tym okresie. W 2001 roku w ośrodku poznańskim odsetek pacjentów z bardzo dobrym efektem terapii litem wynosił około 33% (Rybakowski i wsp., 2001). Spośród leków normotymicznych lit ma najsilniejsze działanie zmniejszające tendencje suicydalne. Najważniejszym mechanizmem działania litu na poziomie komórkowym jest wpływ na układ fosfatydyloinozytolu oraz hamowanie enzymu kinazy syntazy glikogenu 3-beta (Rybakowski, 2019). Najczęstsze działania niepożądane w początkowym okresie stosowania litu to nudności, biegunka, drżenie rąk, zwiększenie masy ciała oraz powikłania dermatologiczne. Wśród tych ostatnich trądzik występuje w około 3,5–4,5% przypadków, a łuszczyca 2–6% (Jaeschke, 2018).

Pierwsze doniesienia dotyczące związku pomiędzy stosowaniem litu a występowaniem łuszczycy pojawiły się w 1972 roku i dotyczyły trzech pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą, u których włączenie litu z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej spowodowało znaczne pogorszenie przebiegu choroby skóry (Carter, 1972). Kilka lat później Skoven i Thormann (1979) przedstawili 12 przypadków wskazujących na związek pomiędzy łuszczycą a stosowaniem litu, z których 3 dotyczyły zaostżenia pierwotnie występującej łuszczycy, a pozostałe 9 opisywało pojawienie się łuszczycy w związku z wprowadzeniem do leczenia litu (Skoven, Thormann, 1979). W kolejnych latach wykazano znaczne rozpowszechnienie wtórnych zmian skórnych, w tym łuszczycy, u pacjentów leczonych litem (Sarantidis i Waters, 1983; O'Brien i Koo, 2006; Fry i Baker, 2007). W badaniu, które przeprowadzili Brauchli i wsp. (2009), wykazano, że przewlekłe stosowanie litu związane było ze wzrostem ryzyka wystąpienia łuszczycy (iloraz szans wynosił 1,68). W tym samym roku Mohammad Jafferany w swoim artykule skierowanym do lekarzy rodzinnych podjął próbę usystematyzowania opieki nad pacjentem wymagającym terapii litem, u którego występują zmiany łuszczycowe. Stwierdził m.in., że łuszczyca u chorych leczonych litem bywa niekiedy oporna na leczenie (Jafferany, 2008).

Mechanizm działania litu odpowiedzialny za wpływ na zmiany skórne u pacjentów z łuszczycą związany jest z obniżeniem poziomu cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP) oraz inozytolu, który wpływa na zmiany homeostazy wapnia. Interesujący jest fakt, że ten sam mechanizm odpowiada za lecznicze właściwości litu w ChAD (D'Onofrio i wsp., 2017). Inozytol jest wewnątrzkomórkowym przekaźnikiem drugiego rzędu wpływającym na funkcjonowanie komórki, jej wzrost i różnicowanie. Związek pomiędzy blokowaniem ścieżki fosforylacji inozytolu a wystąpieniem zmian łuszczycowych prowokowanych litem jest związany z obniżeniem poziomu wapnia w komórce. Niski poziom wapnia powoduje wzrost proliferacji keratynocytów i wpływa na ich ostateczne różnicowanie i nasilenie zmian łuszczycowych (O'Brien i Koo, 2006; Fry i Baker, 2007). Potwierdzeniem

tej hipotezy wydaje się fakt, że zastosowanie inozytolu u pacjenta leczonego litem z zaostżeniem łuszczycy powoduje złagodzenie zmian skórnych (Ockenfels i wsp., 1995). Wykazano również, że lit zwiększa produkcję interleukiny-2, TNF- $\alpha$  oraz interferonu gamma w keratynocytach, co wiąże się z indukcją zmian łuszczycowych poprzez promocję proliferacji keratynocytów oraz zwiększoną oporność na apoptozę. Najczęstszym przejawem zmian łuszczycowych spowodowanych leczeniem litem są zmiany o typie łuski (O'Brien i Koo, 2006; Fry i Baker, 2007; Ockenfels i wsp., 1995).

W opisywanym przypadku u pacjentki uzyskano remisję choroby afektywnej dwubiegunowej w okresie obserwacji (3 lata). Remisję tą ocenić można za pomocą skali Alda – dziesięciopunktowej skali, w której oceniana jest skuteczność profilaktycznego przyjmowania litu (Alda, 1999). W opisywanym przypadku lit spowodował remisję według skali Alda (Alda = 9, co oznacza bardzo dobrej reakcję na leczenie z minimalnymi objawami rezydualnymi, które u prezentowanej pacjentki są przejściowymi niewielkimi zaburzeniami snu). Aby można było zaliczyć pacjentkę do grupy *excellent lithium responders*, wymagany jest dłuższy czas obserwacji. Dodatkowo u chorej zaobserwowano cofnięcie się zmian łuszczycowych, co w przypadku stosowania litu w ChAD stanowi przebieg nietypowy, gdyż z przeanalizowanych przez autorów publikacji oraz badań wynika, że lit zaostża przebieg łuszczycy lub może przyczynić się do jej wystąpienia.

### Opis przypadku

Pacjentka lat 42, matka 19-letniej córki. W wywiadzie wykazano obciążenia rodzinne: ojciec uzależniony od alkoholu, stosujący przemoc psychiczną i fizyczną wobec rodziny. W 2019 roku pacjentka zakończyła wieloletni związek. Od 2012 roku leczona była psychiatrycznie, początkowo z rozpoznaniem depresji. Zażywała wówczas wenlafaksynę w dawkach do 75 mg na dobę oraz mirtazapinę w dawkach do 30 mg na dobę. W 2013 roku wystąpił u pacjentki epizod maniakałny i z tego powodu była hospitalizowana psychiatrycznie. Rozpoznano chorobę afektywną dwubiegunową. Zastosowano wówczas olanzapinę w dawce 20 mg na noc oraz karbamazepinę w dawce do 600 mg na dobę. Pacjentka podała, że miała około 5 epizodów afektywnych w ciągu roku – dwa epizody maniakałne i trzy depresyjne, trwające około 4 tygodni. Podczas epizodu maniakałnego pacjentka miała skłonności do nadużywania alkoholu i samowolnie odstawiła leki. Pozostawała pod stałą opieką psychoterapeuty. W trakcie epizodu depresji przejawiała myśli oraz tendencje samobójcze. W 2015 roku próbowała powiesić się na kłamce. Wówczas do leczenia włączono kwetiapinę w dawce do 600 mg na dobę, co przyniosło dobre efekty. Podczas epizodów depresyjnych dodatkowo podawano pacjentce citalopram, w dawce do 20 mg na dobę.

Kolejna hospitalizacja miała miejsce w lipcu 2017 roku – i była spowodowana epizodem maniakalnym. W krótkim czasie od pobytu w szpitalu u pacjentki wystąpił epizod depresyjny, a dwa miesiące później została przyjęta z powodu epizodu depresyjnego mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej z intensywnymi myślami samobójczymi. Obserwowano skłonność do rozdrażnień, impulsywność, przygnębienie, anergię oraz anhedonię. W trakcie pobytu w szpitalu do leczenia włączono kwetiapinę, do 700 mg na dobę, karbamazepinę 2 razy po 600 mg na dobę oraz lamotryginę 2 razy po 100 mg na dobę. Nie zaobserwowano satysfakcjonującej poprawy. Pacjentka nadal była drażliwa, wybuchowa. Z tego powodu wzięto pod uwagę możliwość leczenia litem. W wywiadzie ujawniono, że od 2012 roku pacjentka choruje na łuszczycę, a zmiany łuszczycowe po raz pierwszy pojawiły się w trakcie trwania epizodu depresyjnego. W 2017 roku zmiany łuszczycowe wystąpiły na skórze głowy, kończynach górnych, dolnych, brzuchu oraz plecach. W trakcie zaostrzeń pacjentka stosuje środki miejscowe (mometazon w maści) oraz przestrzega zaleceń żywieniowych – ogranicza słodycze, unika pikantnych potraw. Podczas przyjęcia do szpitala obserwowano odchylenia w stanie somatycznym pod postacią zaostrzonych zmian łuszczycowych w okolicach stawów oraz przedramion.

Wobec tego, że dotychczasowe leczenie nie było skuteczne, a łuszczycza stanowi względne przeciwwskazanie do stosowania litu, założono, że korzyści odniesione ze stabilizacji stanu psychicznego będą przeważały nad ryzykiem zaostrzenia łuszczycy, i po uprzednich badaniach (EKG, poziom hormonów tarczycy) wprowadzono sole litu, a następnie stopniowo zwiększono dawkę dobową do 1000 mg. Przy tym dawkowaniu uzyskano stężenie litu 0,7 mmol/l. Pacjentka leczenie tolerowała dobrze. Zaobserwowano ustąpienie zmian łuszczycowych. Ze względu na drżenie rąk, które stanowiło skutek uboczny stosowanej farmakoterapii litem, dołączono propranolol w dawce 10 mg na dobę i uzyskano redukcję drżenia. Ostateczną stabilizację stanu psychicznego uzyskano przy zastosowaniu następującej farmakoterapii: lit 1000 mg na dobę, lamotrygina 200 mg na dobę, kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu 400 mg na dobę oraz 100 mg kwetiapiny szybko działającej. Leczenie to przyniosło zarówno efekt psychiatryczny, jak i dermatologiczny. Od momentu skutecznego ustabilizowania nastroju utrzymuje się również remisja zmian łuszczycowych.

## Komentarz

W patogenezie depresji zakłada się zmniejszenie ekspresji hormonów neurotrofowych, atrofię komórek hipokampu oraz osłabienie neurogenezy (Duman i wsp., 1997). Istotną rolę odgrywa interleukina-1 (IL-1), która reguluje procesy

snu i łaknienia. Dodatkowo obserwuje się wzrost IL-6, IL-2 oraz receptorów TNF (Remlinger-Molenda i wsp., 2012). Opisująca powyżej nieprawidłowa aktywacja układu odpornościowego obserwowana jest również podczas zakażeń wirusowych (Świerkosz i wsp., 2016). Badanie z Kliniki Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu przeprowadzone we współpracy z Depression Research Unit, University of Pennsylvania w Filadelfii, wykazało, że sole litu mają działanie przeciwwirusowe, zwłaszcza w odniesieniu do wirusów opryszczki (*herpes simplex virus*, HSV), (Rybarkowski, 2002). Jony litu wpływają zarówno na odporność humoralną, jak i komórkową. W przypadku zakażenia HSV lit powoduje wzrost odpowiedzi limfocytów, jak i zwiększenie produkcji immunoglobulin. Podczas stosowania węgla litu obserwuje się wzrost granulocytów obojętnochłonnych, limfocytów T4, limfocytów B oraz komórek NK. Mechanizm ten wykorzystywany jest też w przypadku stosowania litu w leczeniu agranulocytozy spowodowanej klozapiną (Blier i wsp., 1998). Gdy czynnik wirusowy nie występuje, wówczas lit wykazuje działanie immunomodulujące. Przejawia się ono głównie poprzez działanie na układ cytokin – hamowanie cytokin prozapalnych (IL-6) z jednoczesnym pobudzeniem cytokin przeciwzapalnych (IL-10).

W prezentowanym przypadku zauważalny jest związek czasowy pomiędzy wystąpieniem zmian łuszczycowych a pierwszym epizodem depresyjnym. Według zapalnej teorii depresji nasilenie mechanizmów promujących proces zapalny zmniejsza ogólnoustrojowo odporność organizmu na występowanie zmian łuszczycowych, w szczególności u osób do tego predysponowanych. Pacjentka zaobserwowała pierwsze zmiany skórne w trakcie trwającego epizodu depresyjnego.

Pomimo wielokrotnej modyfikacji leczenia psychiatrycznego nie uzyskano pełnej stabilizacji stanu psychicznego, a pacjentka wiązała nasilenie zmian skórnych z epizodami depresyjnymi, co miało prawdopodobnie związek z nasilającym się w tych okresach uogólnionym procesem zapalnym. Wprowadzony do terapii lit, pomimo że jest lekiem, który może indukować powstanie łuszczycy, w tym przypadku mógł zadziałać immunomodulująco, zredukować odpowiedź zapalną, a tym samym zmniejszyć nasilenie choroby podstawowej. Remisja ChAD pod wpływem litu może świadczyć o tym, że pacjentka należy do grupy tzw. *excellent lithium responders*, choć zakwalifikowanie do niej wymaga dodatkowo spełnienia kryterium czasowego (minimum 10 lat remisji) oraz dobrego funkcjonowania w tym okresie. Ze względu na brak innych doniesień o korzystnym działaniu litu u pacjentów ze współistniejącą chorobą afektywną dwubiegunową oraz łuszczycą należy podkreślić, że pozytywny wpływ stosowania litu na przebieg obydwu chorób u pacjentki jest hipotezą, którą należy dalej wnikliwie badać i analizować w zależności od dalszego przebiegu chorób u opisywanej pacjentki. ■

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: PF – author / autor; AJ – author / autorka; KG – content supervision, co-author / nadzór merytoryczny, współautorka

## References / Piśmiennictwo

1. Alda M, Cavazzoni P, Grof P. Treatment response to prophylactic lithium and family history of psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 1999; Apr 15; 45(8): 1078. DOI: 10.1016/S0006-3223(98)00314-x. PMID: 10386197.
2. Blier P, Slater S, Measham T, Koch M, Wiviott G. Lithium and clozapine-induced neutropenia/agranulocytosis. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 137-140.
3. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Lithium, antipsychotics, and risk of psoriasis. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 134-140.
4. Carter TN. The relationship of lithium carbonate to psoriasis. *Psychosomatics* 1972; 13: 325-327.
5. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 597-606.
6. D'Onofrio S, Mahaffey S, Garcia-Rill E. Role of calcium channels in bipolar disorder. *Curr Psychopharmacol* 2017; 6: 122-135.
7. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007; 25: 606-615.
8. Grof P. Excellent lithium responders: People whose lives have been changed by lithium prophylaxis. In: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW (Ed.). *Lithium: 50 years of psychopharmacology, new perspectives in biomedical*; Cheshire: Weidner Publishing Group, 1999:36-51.
9. Jabłońska S, Majewski S. *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*; Wydawnictwo Lekarskie PZWL, wyd. 1, Warszawa 2002.
10. Jaeschke R. *Kompedium psychofarmakoterapii. Część 5: Lit. Charakterystyka ogólna, farmakokinetyka, mechanizmy działania, praktyka kliniczna; Medycyna Praktyczna; Psychiatria*; 2018; 2: 27-42.
11. Jafferany M. Lithium and psoriasis: what primary care and family physicians should know. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10: 436-439.
12. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3(1): 32-38.
13. Nenman A, Adamski Z. Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 3: 447-453.
14. Ockenfels HM, Nussbaum G, Schultewolter T, Mertins K, Wagner SN, Goos M. Tyrosine phosphorylation in psoriatic T cells is modulated by drugs that induce or improve psoriasis. *Dermatology* 1995; 191: 217-225.
15. O'Brien M, Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 426-32.
16. Remlinger-Molenda A, Wójciak P, Michalak M, Rybakowski J. Ocena aktywności wybranych cytokin w epizodzie maniakalnym i depresyjnym choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatr Pol* 2012; 46: 599-611.
17. Rybakowski J. *Neuroimmunologia zaburzeń psychicznych*. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J (red.). *Psychiatria*, t. 1. Urban & Partner, Wrocław 2002: 208.
18. Rybakowski J. *Lit – niezwykle lek w psychiatrii*; Termedia 2019, Poznań.
19. Rybakowski JK, Chłopocka-Woźniak M, Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disord* 2001; 3(2): 63-67.
20. Sarantidis D, Waters B. A review and controlled study of cutaneous conditions associated with lithium carbonate. *Br J Psychiatry* 1983 143: 42-50.
21. Skoven I, Thormann J. Lithium compound treatment and psoriasis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1185-1187.
22. Świerkosz A, Siwek M, Dudek D. Wpływ terapii litem na występowanie zmian opryszczkowych – opis przypadku. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2016; 32: 255-261.
23. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 159-165.

