

Litiumbehandling og hyperparatyreoidisme

Litium, som kanskje er det hyppigst anvendte medikament ved bipolar affektiv (manisk-depressiv) lidelse, kan forårsake ulike komplikasjoner.

Vi omtaler en 59 år gammel kvinne som fikk påvist hyperkalsemi etter å ha brukt litium i 15 år. Da avsluttet hun selv denne behandlingen. To år senere utviklet pasienten en depressiv episode med psykotiske symptomer, og konsentrasjonsundersøkelser av serumkalsium og parathormon viste at hun hadde utviklet hyperparatyreoidisme. Hennes psykiatriske grunnlidelse nødvendiggjorde elektrokonvulsiv behandling. Det ble gjort kirurgisk hals-eksplorasjon og to parathyreoideaadener ble fjernet (650 mg og 880 mg). Litiumbehandlingen ble gjenopptatt, og ett år senere var hun normokalsemisk og med normalt stemningsleie.

Ved hyperparatyreoidisme utløst av litium bør man vurdere å erstatte litium med annet stemningsstabiliserende medikament, fortrinnsvis et antiepileptikum. Hvis dette ikke fører til normokalsemi, bør paratyreoidektomi utføres.

Litium ble innført i klinisk psykiatri i 1949 (1) og er i dag det mest anvendte medikament ved bipolar affektiv (manisk-depressiv) lidelse. Behandling med litium kan medføre komplikasjoner, bl.a. hypotyreooidisme, hypertyreoidisme (2) og hyperparatyreoidisme. Hyperkalsemi i forbindelse med litiumbehandling ble først beskrevet av Garfinkel og medarbeidere i 1973 (3). Noen år senere ble det påvist at langvarig bruk kan medføre patologisk økning av både serumkalsium- og parathormonkonsentrasjonen (2, 4). Bendz og medarbeidere (5) viste at etter 15 års litiumbehandling var prevalensen av persisterende hyperkalsemi 3,6% og av kirurgisk verifisert hyperparatyreoidisme 2,7%, noe som er signifikant høyere enn det man ser i befolkningen for øvrig. Likevel foreligger det inntil 1996 bare 40 publiserte tilfeller av irreversibel hyperparatyreoidisme. Etter 1996 er det publisert lite. Vi presenterer her vår erfaring med en pasient som utviklet hyperparatyreoidisme etter langvarig litiumbehandling for bipolar affektiv lidelse.

Fredrik Dieserud

f-die@online.no

Psykiatrisk spesialtjeneste
Fylkesavdeling Tønsberg
Postboks 2084
3103 Tønsberg

Anne Charlotte Brun

Per Espen Låhne

Eldar Normann

Kirurgisk avdeling
Sentralsykehuset i Vestfold
3116 Tønsberg

Dieserud F, Brun AC, Låhne PE, Normann E.

Lithium treatment and hyperparathyroidism.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2602–3.

Background. Lithium treatment, which is extensively used in bipolar affective disorders, may give rise to hypercalcaemia and sometimes to irreversible hyperparathyroidism.

Material and methods. We present a patient who developed hyperparathyroidism following long-term treatment with lithium.

Results. After 15 years on lithium the patient was diagnosed with hypercalcaemia; at the same time the patient stopped her lithium medication. Two years later she developed depression with psychotic symptoms and was given electroconvulsive treatment. Measurements of serum calcium and parathormon showed that she had developed hyperparathyroidism. Neck exploration was performed, and two parathyroid adenomas (weight 650 mg and 880 mg), which had been detected by scintigraphy, were removed. Lithium treatment was restarted. One year later she was normocalcaemic and her mood was normal.

Interpretation. In lithium-induced hyperparathyroidism, lithium should be replaced with other mood stabilisers, preferably an antiepilepticum. If cessation of lithium therapy does not lead to normocalcaemia, parathyroidectomy is indicated.

Pasienten. En 59 år gammel kvinne som fra 1973 ble behandlet for bipolar affektiv lidelse. Hun var innlagt en rekke ganger med alvorlige depresjoner. Litiumbehandling ble påbegynt i 1983 pga. langvarig depresjon med psykotiske symptomer. Seks år senere ble hypotyreooidisme påvist, og behandling med tyroksin ble startet. Sporadiske undersøkelser i disse seks årene viste normale serumkalsiumverdier. I forbindelse med at hun selv seponerte litium i 1989, ble hun manisk med psykotiske symptomer. Litiumbehandlingen ble da gjenopptatt, men i 1998 på ny stoppet av pasienten. Seponeringen ble opprettholdt av psykiater pga. nyoppstått polydipsi/polyuri, da man mente dette kunne være forårsaket av litium. I stedet for litium valgte man å gå over til karbamaze-

pin. Omtrent samtidig ble det funnet at ionisert kalsium var steget til 1,46 mmol/l (referanseområde 1,15–1,35 mmol/l), og parathormon til 8,6 pmol/l (referanseområde 1,3–8,5 pmol/l). Forhøyet kalsiumverdi er den sannsynlige årsaken til at pasienten hadde polydipsi/polyuri.

Våren 2000 ble diagnosen hyperparatyreoidisme stilt. Serum-kalsium lå da mellom 2,66 mmol/l og 2,82 mmol/l (referanseområde 2,10–2,60 mmol/l), og parathormon var 10,5 pmol/l (referanseområde 1,3–8,5 pmol/l). Serum-kreatinin og serum-albumin viste normale verdier. I alle behandlingsperioder hadde litium-konsentrasjonen i serum ligget innenfor terapeutisk område (0,5–1,0 mmol/l). Pasienten utviklet i denne perioden en alvorlig depresjon med tiltakende psykotiske symptomer. I løpet av få dager inntrådte stupor og katatoni, og hun kunne ikke ta til seg ernæring eller medikamenter. Det ble startet elektrokonvulsiv behandling, noe hun responderte svært godt på. Etter sju behandlinger ønsket ikke pasienten flere, og behandlingen ble avsluttet. Hun fikk videre behandling med venlafaxin og olanzapin, og litiumbehandlingen ble gjenopptatt etter to års avbrudd. Hun var fortsatt deprimeret, med stemningskongruente vrangforestillinger, men oppegående med stadig raskere psykomotorikk og mindre latens. I løpet av få dager kunne det ikke lenger observeres psykotiske trekk, og i samråd med pasienten ble det bestemt at hun måtte opereres for sin hyperparatyreoidisme. Etter preoperativ parathyreoideascintigrafi med positivt funn, ble det ved eksplorasjon av parathyreoideakjertlene fjernet to adenomer (650 mg og 880 mg). Regelmessige kontroller senere har vist normalt stemningsleie. Serum-kalsium- og parathormonverdier har holdt seg innenfor normale verdier.

Diskusjon

Overhyppigheten av hyperparatyreoidisme i forbindelse med litiumbehandling har man ennå ingen sikker forklaring på. Det diskuteres om det skyldes at litium demaskerer en preeksisterende hyperparatyreoidisme, eller om det er den langvarige påvirkningen av litium som fører til utvikling av parathyreoideaadenom- eller hyperplasi (1, 5).

Utviklingen av hyperparatyreoidisme registreres ikke før etter lang tids litiumbehandling. Ifølge Nordenstrøm og medarbeidere (6) oppstår adenomdannning i parathyreoideakjertlene etter median to års behandlingstid, hyperplasi først etter median 12 år. Vår pasient hadde brukt litium i totalt 15 år. Pga. manglende målinger av serumkalsiumkonsentrasjon vet vi ikke når hennes hyperparatyreoidisme var etablert, det kan tidligst ha vært seks år etter påbegynt litiumbehandling.

Alle pasienter med bipolare lidelser bør tilbys langtidsprofylakse med litium eller et annet stemningsstabiliserende medikament, i første hånd valproat eller karbamezepin

(7). Pasienter med svært god respons på litium skal ikke uten videre skifte til annen medikasjon, selv ved utvikling av hyperkalsemi. Vår pasient var et godt eksempel på dette, ved at hun utviklet alvorlig forverring etter skifte til karbamazepin. Pasienthistorien viser også at en eventuell forandring i den medikamentelle behandlingen krever meget tett oppfølging. Velger man litium som vedlikeholdsbehandling, anbefales et fast kontrollprogram. Hver 3. måned må serum-litiumkonsentrasjonen undersøkes, hver 6. måned serum-kreatinin- og thyreoideastatus (thyreoideastimulerende hormon og fritt tyroksin), samt årlig kontroll av serum-kalsiumnivå, blodtrykk, samt konsentrasjonen av glukose, protein og nitritt i urinen (7).

Hvis pasienten har fått biokjemiske tegn på hyperparatyreoidisme, med økning av både serum-kalsium- og parathormonnivå, kan disse forandringene likevel være reversible. Behandlingen til nå har derfor bestått i å erstatte litium med andre medikamenter, fortrinnsvis et antiepileptikum. Selv om man da hos noen oppnår normokalsemi og kan utelukke hyperparatyreoidisme (6, 8–10), advares det mot å fjerne litium av frykt for forverring av de psykiatriske symptomene (11). Dette kan være et dilemma, og mange ganger er derfor paratyreoidectomi kanskje en bedre løsning på problemet (8, 9, 12). I et fåtall publiserte arbeider er fortsatt medikamentell behandling likevel gjennomført selv om hyperkalsemi og forhøyelse av parathormonkonsentrasjonen persisterer i forbindelse med seponering av litium (13).

Også når det gjelder primær hyperparatyreoidisme er oppfatningen ulik med hensyn til hvilke pasienter som skal opereres. Det skyldes den store variasjonen i symptomene, som av og til er vage, noe som kan gjøre det vanskelig å vite om de skyldes hyperparatyreoidisme (14–16).

Avveiningen gjelder spesielt ved moderat hyperkalsemi. Ved litiumbehandlet bipolar affektiv sykdom kan det være vanskelig å vurdere i hvilken grad pasientens hyperparatyreoidisme påvirker den psykiatriske grunnsykdommen, fordi angst og depresjon gjerne hører med til symptombildet av primær hyperparatyreoidisme. Psykoser med hallusinasjoner og paranoide ideer har også vært omtalt (17). Indikasjonsstillingen for kirurgisk behandling ved litiumassosiert hyperparatyreoidisme må følgelig foretas utelukkende basert på serum-kalsium- og parathormonnivået, og sjelden på symptomene. Det er irreversibilitet av de biokjemiske prøvene som må være indikasjonen for paratyreoidectomi.

Det er vanskelig å tenke seg at parathyreoideaadenomer som manifesterer seg i forbindelse med litiumbehandling, vil kunne bli normalfunksjonerende kjertler. Ved primær hyperparatyreoidisme har ikke scintigrafi vært bestemmende for om pasientene skal opereres, selv om metoden har en sensi-

tivitet og en spesifisitet på over 90% (18). Hos vår pasient ble adenomene påvist ved parathyreoideascintigrafi, og i den aktuelle situasjonen var dette en trygghet før halseksplorasjonen ble utført.

Litteratur

1. Larkins RG. Lithium and hypercalcemia. *Aust N Z J Med* 1991; 21: 675–7.
2. Salata R, Klein I. Effects of lithium on the endocrine system: a review. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 130–6.
3. Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC. Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet* 1973; 2: 331–2.
4. Christiansen C. Endocrine effects of lithium: II. Primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol* 1978; 88 : 528–34.
5. Bendz H, Sjødin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy – a cross sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996; 240: 357–65.
6. Nordenström J, Strigård K, Perbeck L, Willem J, Bågedahl-Strindlund M, Linder J. Hyperparathyroidism associated with treatment of manic-depressive disorders by lithium. *Eur J Surg* 1992; 158: 207–11.
7. Stemningslidelser – kliniske retningslinjer for utredning og behandling. Oslo: Statens helsetilsyn, 2000.
8. de Celis G, Fiter M, Latorre X, Llebaria C. Oxyphilic parathyroid adenoma and lithium therapy. *Lancet* 1998; 352: 1070.
9. Feldman MG, Pachman JS. Surgical management of lithium-induced hypercalcemia. *Connecticut Medicine* 1990; 54: 614–5.
10. Potts JT. Diseases of the parathyroid gland and other hyper and hypocalcemic disorders. I: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS et al. *Harrison principles and practice of medicine*. 12 utg. New York: McGraw-Hill, 1991: 1902–21.
11. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J. Lithium and suicide risk in bipolar disorder. *CNS Spectrums* 2000; 5 (suppl): 6–11.
12. Laroche M, Lamboley V, Amigues J-M, Cantagrel A, Mazieres B. Hyperparathyroidism during lithium therapy. Two new cases. *Rev Rhum* 1997; 64: 132–4.
13. Cunningham SJ, Anderson DN. Case report. Delusional depression, hyperparathyroidism and ECT. *Convulsive Therapy* 1995; 11: 129–33.
14. Consensus Development Conference Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development statement. *Ann Intern Med* 1991; 114: 593–7.
15. Toft AD. Surgery for primary hyperparathyroidism – sooner rather than later. *Lancet* 2000; 335: 1478–9.
16. Mjåland O, Flikke A, Normann E. Primær hyperparatyreoidisme – et 16-årsmateriale fra et sentralsykehus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2386–9.
17. Joborn C, Hetta J, Pelmer M, Akerstrom G, Ljunghall S. Psychiatric symptomatology in patients with primary hyperparathyroidism. *Ups J Med Sci* 1986; 91: 77–87.
18. Hindié E, Mellièrè D, Perlemuter D, Jeanguillaume C. Primary hyperparathyroidism: higher success rate at first surgery after preoperative Tc-99m Sestamibi-I-123 Subtraction scanning. *Radiology* 1997; 204: 221–8.

Annons