

## Hyperthyreoïdie tijdens lithiumgebruik

B. VAN DER GOOT, I.P.M. KEET

**SAMENVATTING** Bij zeven patiënten ontwikkelde zich hyperthyreoïdie tijdens het gebruik van lithium. Uit literatuuronderzoek blijkt dat dit waarschijnlijk meer is dan een toevalsbevinding. Tevens geeft literatuuronderzoek aan dat tijdens lithiumgebruik de kans op het krijgen van met name de ziekte van Graves gedurende lithiumgebruik verhoogd is. Ook is het risico van het ontstaan van pijnloze thyreoïditis (silent thyroiditis) verhoogd - een aandoening die na een hyperthyreoïdie hypothyreoïdie kan veroorzaken.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)3, 161-165]

**TREFWOORDEN** hyperthyreoïdie, lithium

Lithium is een stemmingsstabilisator en als zodanig eerste keus als onderhoudsmedicatie bij patiënten met een bipolaire stoornis (Richtlijn bipolaire stoornis, Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie 2001). Daarnaast wordt het voorgeschreven bij schizo-affectieve en unipolaire depressieve stoornissen. Het is bekend dat lithium hypothyreoïdie kan veroorzaken door het remmen van de synthese van thyroxine (T<sub>4</sub>) (Braverman & Utiger 2000).

In dit artikel worden zeven patiënten beschreven die na jarenlang lithiumgebruik juist een hyperthyreoïdie ontwikkelden, waarbij vier van hen (aanvankelijk) een subklinische hyperthyreoïdie hadden. Bij subklinische hyperthyreoïdie is de bloedspiegel van het thyreoïdstimulerend hormoon (TSH) verlaagd, terwijl de waarden van het vrij thyroxine (FT<sub>4</sub>) en trijoodthyronine (T<sub>3</sub>) normaal zijn. De vraag rees of deze onverwachte bevinding op toeval berustte, of dat ook tussen lithiumgebruik en hyperthyreoïdie een causaal verband bestaat.

### GEVALSBESCHRIJVINGEN

Bij zeven patiënten is een klinische of subkli-

nische hyperthyreoïdie vastgesteld. Deze patiënten zijn onder behandeling bij de afdeling psychiatrie van een middelgrote RIAGG. Aan de patiënten wordt al jarenlang lithium voorgeschreven, meestal in de lithiumcarbonaatvorm, en onder controle van de schildklierfunctie volgens protocol. Bij de patiënten 1, 3, 5, 6 en 7 is sprake van een bipolaire stoornis, bij patiënte 2 van een schizo-affectieve stoornis en bij patiënte 4 van recidiverende depressies. In tabel 1 staan de zeven patiënten kort beschreven.

**Epidemiologie van hyperthyreoïdie** Er zijn diverse onderzoeken verricht naar het optreden van hyperthyreoïdie in de algemene populatie. Twee studietypen kunnen daarbij worden onderscheiden: grootschalige bevolkingsonderzoeken en kleinschalige dwarsdoorsnedeonderzoeken waarbij met bloedonderzoek ook klinisch niet-gedetecteerde hyperthyreoïdie werd vastgesteld.

Bij grootschalige bevolkingsonderzoeken werden bij meer dan 200.000 mensen de prevalentie en de incidentie van klinisch manifeste hyperthyreoïdie gemeten (Brownlie & Wells 1990; Haraldsson e.a. 1985; Mogensen & Green 1980). Prevalentie is de proportie van een populatie die lijdt

TABEL 1 Kenmerken van zeven patiënten die hyperthyroïdie ontwikkelden tijdens lithiumgebruik

Patiënt	Geslacht	Leeftijd (jaren)	Aantal jaren lithiumgebruik tot vaststellen hyperthyroïdie	Schildklierpathologie en beloop	Aantal jaren follow-up na ontstaan hyperthyroïdie
1	vrouw	42	20	Ziekte van Graves. Na 4 jaar hypothyreoït na behandeling met radioactief jodium	8
2	vrouw	47	18	Ziekte van Graves. Na 4 jaar hypothyreoït na behandeling met radioactief jodium	5
3	man	42	15	Subklinische hyperthyroïdie. Na 1 jaar hypothyreoït	2
4	man	35	7	Subklinische hyperthyroïdie. Na 1 jaar gestopt met lithium; 1 jaar later euthyreoït	2
5	vrouw	50	4	Subklinische hyperthyroïdie, na 6 maanden overgegaan in ziekte van Graves	2
6	vrouw	51	5	Subklinische hyperthyroïdie, na 6 maanden overgegaan in hyperthyroïdie door toxisch multinodulair struma	1
7	man	44	17	Ziekte van Graves	0,5

aan een bepaalde ziekte en incidentie is een maat voor het aantal nieuwe gevallen dat optreedt binnen een bepaalde periode. De resultaten van deze onderzoeken zijn vergelijkbaar: de prevalentie ligt rond de 5/10.000; de incidentie rond de 2,5/10.000 persoonsjaren; de man-vrouwratio is ongeveer 1:4.

In de kleinere dwarsdoorsnedeonderzoeken waarbij door middel van bloedonderzoek ook klinisch niet-gedeteteerde hyperthyroïdie werd vastgesteld, is de prevalentie rond de 50/10.000; de incidentie bij vrouwen is 8-12/10.000 persoonsjaren en bij mannen ondeteteerbaar laag (Nystrom e.a. 1981; Nystrom e.a. 1984; Vanderpump e.a. 1995). In de algemene populatie heeft subklinische hyperthyroïdie een prevalentie van 300/10.000. Deze kan zich ontwikkelen tot een klinische hyperthyroïdie, maar ook spontaan in remissie gaan (Braverman & Utiger 2000).

#### LITHIUMGEBRUIK EN HYPERTHYREOÏDIE

Om het vóórkomen van hyperthyroïdie tijdens lithiumgebruik te onderzoeken werd de literatuur onderzocht met behulp van PubMed, waarbij ook referenties in de gevonden publicaties werden gebruikt. De trefwoorden waren: 'lithium', 'lithiumcarbonate', 'hyperthyroidism' en 'thyrotoxicosis'. Er werd niet in een bepaalde periode gezocht.

Daarnaast werd gebruikgemaakt van het handboek *The Thyroid* (Braverman & Utiger 2000). Er werden 9 publicaties over de combinatie van lithium en hyperthyroïdie gevonden. Deze vallen uiteen in drie categorieën: gevalsbeschrijvingen, prevalentie- en incidentieonderzoeken. De ideale onderzoeksopzet om de relatie tussen lithium en hyperthyroïdie te onderzoeken is een longitudinaal onderzoek, waarbij lithiumgebruikers en controlepersonen volgens hetzelfde protocol worden onderzocht op markers van de schildklierfunctie. Een dergelijk onderzoek werd niet aangetroffen.

Er zijn verschillende gevalsbeschrijvingen over patiënten met lithiumgebruik en hyperthyroïdie. McDermott e.a. (1986) geven een overzicht van 23 gevalsbeschrijvingen en voegen daar zelf 1 aan toe. Sirota e.a. (1992) presenteren nog eens 9 patiënten. De onverwachte combinatie van lithiumgebruik met hyperthyroïdie komt dus zeker voor. Bovendien blijkt dat hyperthyroïdie bij lithiumgebruik ook voorkomt bij mannen (bij McDermott e.a. 8 van de 24, bij Sirota e.a. 2 van de 9). Dit is opmerkelijk, aangezien hyperthyroïdie bij mannen een weinig voorkomende aandoening is. Er kan echter niet uit deze artikelen worden afgeleid of de hyperthyroïdie optreedt ondanks, ten gevolge van, of geheel losstaand van het lithiumgebruik. Sirota e.a. concluderen dat lithium ver-

moedelijk hyperthyreoïdie maskeert en dat deze maskering bij de beschreven patiënten dus niet of slechts ten dele plaatsvindt. Dit is echter meer een aanname dan een bevinding.

Er werd slechts 1 prevalentieonderzoek gevonden. Yassa e.a. (1988) onderzochten de prevalentie van hyperthyreoïdie bij 116 patiënten die lithium gebruikten. Bij 2 van de 63 vrouwen en bij geen van de 53 mannen werd hyperthyreoïdie gevonden. Op grond van de beschikbare dwarsdoorsnedeonderzoeken die een prevalentie melden van rond de 50/10.000, is het opvallend dat in deze kleine onderzoekspopulatie 2 patiënten met hyperthyreoïdie werden gevonden.

Ten slotte waren er 2 incidentieonderzoeken. Barclay e.a. (1994) onderzochten in een retrospectief cohortonderzoek in Nieuw-Zeeland 981 patiënten die lithium gebruikten gedurende in totaal 10.339 persoonsjaren en vonden 14 incidentiegevallen – een incidentie van 14/10.000 persoonsjaren. Op grond van een dwarsdoorsnedeonderzoek dat eveneens in Nieuw-Zeeland werd uitgevoerd (Brownlie & Wells 1990), berekenden zij dat in deze populatie slechts 4 gevallen te verwachten waren als de incidentie hetzelfde zou zijn als in de bronpopulatie.

Miller & Daniels (2001) deden een retrospectief onderzoek naar lithiumgebruik bij 400 patiënten met hyperthyreoïdie, van wie 300 de diagnose ziekte van Graves hadden en 100 de diagnose ‘pijnloze thyreoïditis’. Deze pijnloze thyreoïditis kan na een hyperthyreoïdie een hypothyreoïdie veroorzaken. Hun bevindingen waren tweeledig: de geschatte incidentie van hyperthyreoïdie in patiënten met lithiumgebruik was ook hier hoger dan in de kleinschalige dwarsdoorsnedeonderzoeken (27/10.000 persoonsjaren). Het risico van pijnloze thyreoïditis was met een incidentie van 13/10.000 persoonsjaren nog sterker verhoogd ten opzichte van de incidentie in de bronpopulatie (0,3-2,8/10.000). Voor dit laatste baseerden zij zich op een onderzoek van Woolf (1980) en concludeerden dat de incidentie van pijnloze thyreoïditis een factor 5-43 hoger is bij patiënten met lithiumgebruik.

## BESPREKING

De meest conservatieve interpretatie van de gepresenteerde patiënten en de literatuur is dat de prevalentie en de incidentie van hyperthyreoïdie bij lithiumgebruik in ieder geval niet verlaagd zijn. Dat zou men echter op grond van de remmende werking van lithium op de schildklier wel verwachten. Uit de besproken literatuur komen wel degelijk aanwijzingen dat bij lithiumgebruik een verhoogde kans bestaat op het ontstaan van hyperthyreoïdie. Hierbij moet men wel bedenken dat bij lithiumgebruikers systematisch de schildklierfunctie wordt gecontroleerd, zodat de kans op het vinden van afwijkingen vergroot is (detectiebias).

Er zijn verschillende verklaringen denkbaar voor een toename van hyperthyreoïdie bij lithiumgebruik. Mogelijk heeft het niet alleen met lithiumgebruik te maken en is het een reflectie van de verhoogde prevalentie en incidentie van hyperthyreoïdie bij patiënten met een bipolaire stoornis (Kirov 1998). In dat geval ligt de oorzaak bij een derde factor.

Daarnaast zijn er in de literatuur wel degelijk hypothesen te vinden over hoe lithium hyperthyreoïdie zou kunnen veroorzaken. Er zou sprake kunnen zijn van een direct toxisch effect van lithium op de schildklierfollikels of van een overdreven adaptatie van de schildklier op het remmende effect van lithium bij een subgroep van de gebruikers (Dang & Hershman 2002).

Door Wilson e.a. (1991) is gesuggereerd dat lithium een auto-immuunproces van de schildklier induceert dat behalve pijnloze thyreoïditis ook de ziekte van Graves veroorzaakt.

Kupka e.a. (2002) constateerden bij patiënten met een bipolaire stoornis dat er sprake was van een verhoogde prevalentie van auto-immuunschildklierpathologie die losstond van lithiumgebruik. Zij veronderstelden dat deze auto-immuunpathologie door lithium versterkt zou kunnen worden.

## CONCLUSIE

Bij het voorschrijven van lithium is het van belang dat men rekening houdt met hypothyreoïdie, maar ook met hyperthyreoïdie. In de Richtlijn bipolaire stoornis wordt geadviseerd om de schildklierfunctie elke 6 maanden te controleren. Gezien het feit dat schildklierpathologie tijdens lithiumgebruik zich aanvankelijk symptomeloos kan manifesteren, zou overwogen kunnen worden de controle elke 3 maanden uit te voeren. Zo kunnen schildklierfunctiestoornissen in een vroeger stadium opgespoord worden en kan beter in beeld worden gebracht om welke vorm van schildklierpathologie het gaat.

☞ Met dank aan dr. E.C. Hagen en mevr.dr. P.C. Oldenburg, internisten, en aan dr. R.W. Kupka, psychiater.

## LITERATUUR

- Barclay, M.L., Brownlie, B.E., Turner, J.G., e.a. (1994). Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clinical Endocrinology*, 40, 759-764.
- Braverman, L.E., & Utiger, R.D. (2000). *Werner & Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
- Brownlie, B.E., & Wells, J.E. (1990). The epidemiology of thyrotoxicosis in New Zealand: incidence and geographical distribution in north Canterbury, 1983-1985. *Clinical Endocrinology*, 33, 249-259.
- Dang, A.H., & Hershman, J.M. (2002). Lithium-associated thyroiditis. *Endocrine Practice*, 8, 232-236.
- Haraldsson, A., Gudmundsson, S.T., Larusson, G., e.a. (1985). Thyrotoxicosis in Iceland 1980-1982. An epidemiological survey. *Acta Medica Scandinavica*, 217, 253-258.
- Kirov, G., (1998). Thyroid disorders in lithium-treated patients. *Journal of affective disorders*, 50, 33-40.
- Kupka, R.W., Nolen W.A., Post, R.M., e.a. (2002). High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biological Psychiatry*, 51, 305-311.
- McDermott, M.T., Burman, K.D., Hofeldt, F.D., e.a. (1986). Lithium-associated thyrotoxicosis. *American Journal of Medicine*, 80, 1245-1248.
- Miller, K.K., & Daniels, G.H. (2001). Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clinical Endocrinology*, 55, 501-508.
- Mogensen, E.F., & Green, A. (1980). The epidemiology of thyrotoxicosis in Denmark. Incidence and geographical variation in the Funen region 1972-1974. *Acta Medica Scandinavica*, 217, 183-186.
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. (2001). *Richtlijn bipolaire stoornis*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie.
- Nystrom, E., Bengtsson, C., Lindquist, O., Lindberg, S., e.a. (1984). Serum triiodothyronine and hyperthyroidism in a population sample of women. *Clinical Endocrinology*, 20, 31-42.
- Nystrom, E., Bengtsson, C., Lindquist, O., Noppa, H., e.a. (1981). Thyroid disease and high concentration of serum thyrotrophin in a population sample of women. A 4-year follow-up. *Acta Medica Scandinavica*, 210, 39-46.
- Sirota, D.K., Cobin, R.H., Futterweit, W., e.a. (1992). Hyperthyroidism in patients treated with lithium: report of nine cases. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, 59, 79-81.
- Vanderpump, M.P., Tunbridge, W.M., French, J.M., e.a. (1995). The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow-up of the Wickham Survey. *Clinical Endocrinology*, 43, 55-68.
- Wilson, R., McKillop, J.H. Crocket, G.T., e.a. (1991). The effect of lithium therapy on parameters thought to be involved in the development of autoimmune thyroid disease. *Clinical Endocrinology*, 34, 357-361.
- Woolf, P.D. (1980). Transient painless thyroiditis with hyperthyroidism: a variant of lymphocytic thyroiditis? *Endocrine Reviews*, 1, 411-420.
- Yassa, R., Saunders, A., Nastase, C., e.a. (1988). Lithium-induced thyroid disorders: a prevalence study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 49, 14-16.

## AUTEURS

B. VAN DER GOOT is psychiater en werkzaam bij de RIAGG Amersfoort en Omstreken bij het zorgmijders- en casemanagementteam en bij het asielzoekerteam.

I.P.M. KEET is psychiater en epidemioloog en werkzaam bij De Meren in Amsterdam als psychiater-onderzoeker bij het zorgprogramma psychotische stoornissen en bij de crisisdienst.

Correspondentieadres: B. van der Goot, RIAGG Amersfoort en Omstreken, Postbus 513, 3800 AM Amersfoort. Tel.: 033-4603500 Fax: 033-4603599

E-mailadres: goot@riaggamersfoort.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-11-2004.

#### SUMMARY

Hyperthyroidism during treatment with lithium – B. van der Goot, I.P.M. Keet –  
*We describe seven patients who developed hyperthyroidism while being treated with lithium. A literature search showed that this was more than a coincidence and that a patient taking lithium has an increased risk of developing Morbus Graves. The literature search also revealed that the use of lithium increases the risk of developing silent thyroiditis, a condition that can cause hypothyroidism.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)3, 161-165]

**KEY WORDS** hyperthyroidism, lithium