

Gastroenterolojik hastalıklarda görülen nörolojik anormallikler

Dr. Canan YÜCESAN, Dr. Nezih YÜCEMEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Ankara



Dr. Canan YÜCESAN



Dr. Nezih YÜCEMEN

HEPATİK ENSEFALOPATİ

Hepatik encefalopati (HE), akut, subakut veya kronik hepatoselüler yetersizliğe bağlı gelişen nöropsikiyatrik bulgularla giden tabloya verilen isimdir. Encefalopati tablosu portal sistemik şantın artışına bağlı olarak gelir (9).

Subklinik hepatik encefalopatide rutin nörolojik muayene normaldir, tanı ancak psikometrik ve elektrofiziolojik testlerde anormallik saptanarak konabilir. Fulminan hepatik yetersizlikte ise akut karaciğer hastalığına ek olarak encefalopati tablosu görülür.

Hepatik encefalopati tablosu sirozlu bir hastada akut veya kronik olarak görülebilir. Tablo 1 de fulminan hepatik yetersizlikle (FHY) kronik hepatik encefalopatinin (KHE) ayırcı özellikleri gösterilmiştir (5).

Klinik

Encefalopati tablosunda görülen nöropsikiyatrik bozukluklar, kişilikte veya uyku paterninde hafif değişiklikler şeklinde kendini gösterebileceği gibi derin komaya varan bilinc değişiklikleri şeklinde de kendini gösterebilir. HE nin en erken bulguları hastanın sadece ailesinin ve yakın arkadaşlarının farkedebildiği

Akut hepatik encefalopati tablosundan genellikle presipitan bir faktör sorumludur; presipitan faktör ortadan kaldırıldığında klinik tablo düzeler. Kronik hepatik encefalopatide ise sıkılıkla siroz ve portal sistemik şant vardır, burada hepatik encefalopati tablosu kalıcıdır veya episodlarla seyreder.

Tablo 1. Fulminan hepatik yetersizlik ve kronik hepatik encefalopatinin farkları

| | Fulminan hepatik yetmezlik | Kronik hepatik encefalopati |
|------------------------------|---------------------------------------|--|
| Öykü | | |
| Başlangıç | Genellikle akut | Sinsi veya subakut |
| Mental durum | Komaya kadar ilerleyebilen mani | Komaya kadar ilerleyebilen bilinte küntleşme |
| Presipitan faktörler | Viral enfeksiyon veya hepatotoksinler | GI kanama, ekzojen protein, ilaçlar, üremi vs. |
| Karaciğer hastalığı öyküsü | Yok | Var |
| Semptomlar | | |
| Bulanti-kusma | Sık | Nadir |
| Karın ağrısı | Sık | Nadir |
| Bulgular | | |
| Karaciğer | Küçük-yumuşak-hassas | Büyük-sert-ağrısız |
| Nutrisyonel durum | Normal | Kaşektik |
| Kollateral dolaşım | Yok | Kaput medusa görülebilir |
| Asit | Yok | Olabilir |
| Labaratuvar Bulguları | | |
| Serum transaminazları | Çok yüksek | Normal veya hafif yüksek |
| Koagülasyon | var | Sıklıkla var |

davranış değişiklikleridir. Encefalopati tablosu ilerledikçe intellektüel yetiler hızla geriler, motor fonksiyon bozulur, bilinc kapanır, koma gelir. Nörolojik muayenede hipertoni, hiperrefleksi ve Babinski işaretini saptanabilir, koma derinleşikçe hipertoni yerini hipotonisiye, hiperrefleksi yerini derin tendon reflekslerinin kaybolmasına bırakır. HE tablosunda hipomihi, rigidite, hipokinezii, bradikinezii, monoton konuşma, istirahat tremoru ve diskinezii gibi ekstrapiramidal bulgular da görülebilir (1, 9).

HE nin erken dönemlerinde asteriksiz sıkılıkla bulunur. Asteriksiz belli bir postürü devam ettirememe durumunu tanımlar. Hasta kolunu dirsek ve bilekte ekstansiyon, parmaklarda abduksiyon olacak şekilde tutar. Eğer asteriksiz varsa parmaklarda ve bilekte istem dışı fleksiyon-ekstansiyon hareketleri ortaya çıkar. Bu hareketler hızlı ve aritmik olarak görülür. Aynı şekilde bacak fleksörleri ve dilin protrüzyon kasları da test edilebilir.

Tanı

Tanıda anamnez ve fizik muayene önemlidir. HE ye spesifik klinik ve labaratuvar bulguları yoktur. Hepatoselüler yetersizliğin varlığı gösterilmeli, encefalopati yapan diğer nedenler ekarte edilmelidir. Hastada sarılık, sıvı retansiyonu, kanamaya eğilim, asit, abdomende dilate venler, hipoalbüminemi, protrombin zamanında uzama vardır.

Karaciğer fonksiyon testleri genellikle anormaldir ancak klinik tablonun aşırılığından beklenen kadar bozuk değildir. Kronik ağır karaciğer hastalığı görece normal serum enzimleri ve orta düzeyde hiperblüribinemi ile seyredebilir. Bu hastalarda albümín ve pihtlaşma faktörleri hastalığın şiddetini daha güvenilir olarak gösterir. Aşken alınan arterial kan amonyak düzeyi klinik tablo ile önemli ölçüde korelasyon gösterir. Arterial amonyak düzeyi normal veya hafifce yüksek olsa bile toksin hipersensitivitesi nedeni ile yine de encefalopati gelişebilir (2).

Hepatik encefalopati patogenezinde en önemli olanı amonyak ve GABA ile oluşan nörotransmisyonun artmasıdır. Toksin hipersensitivitesinin gelişmesi ve diğer toksinlerin sinerjizmi tabloya katkıda bulunur.

Tablo 2. Hepatik encefalopatiyi presipite eden faktörler

| |
|---|
| Oral protein alımı |
| Üst gastrointestinal kanama |
| Konstipasyon |
| Diyare ve kusma |
| Diüretik tedavisi |
| Abdominal parasentez |
| Hipoksi |
| Hipotansiyon |
| Anemi |
| Hipoglisemi |
| Sedatif-hipnotik ilaçlar |
| Azotemi |
| İnfeksiyon |
| Medikal veya cerrahi portal sistemik şant |
| Genel cerrahi |

Portal-sistemik şanti artıran tüm faktörler veya hepatoselüler fonksiyonu bozan faktörler HE tablosunun ortaya çıkışını veya ağırlaşmasını sağlar. Tablo 2 de bu faktörlerin bir kısmı gösterilmiştir (9).

Elektroensefalografide (EEG) yavaşlama, dalga amplitüdlerinde artma, trifazik dalgalar görülür. Preterminal dönemde ise amplitüdler küçülür-kaybolur (3, 4, 9). HE tanısında Bilgisayarlı Beyin Tomografinin yeri yoktur; sadece ayırcı tanıda kullanılır. Kranial manyetik rezonans görüntülemenin de HE tanısında yeri yoktur ancak sirozlu hastalarda karakteristik MRG değişiklikleri görülebilir. MRG ile T1 ağırlıklı imajlarda bilateral pallidal hiperintensiteye nigrall ve dental nükleuslardaki benzer değişiklikler eşlik edebilir. Bu MRG değişiklikleri hepatik encefalopatinin ağırlığı ile değil hepatoselüler yetersizliğin derecesi ile korelasyon gösterir (9).

Yine endojen benzodiazepin ligandlarının da tabloya katkısı vardır (2, 9).

Tedavi

HE tedavisinin ana kuralları şunlardır: 1. Presipitan faktörlerin düzeltılması; 2. Barsaktan nitrojen absorbşyonunun azaltılması (purgatif ajanlar kullanımı, oral protein alımının azaltılması ile); 3. Portal sistemik şantın azaltılması ki bu pratik değildir; 4. Beyne direkt etkisi olan ilaçların kullanılması; bu hala deneyel aşamadadır. Bir santral benzodiazepin reseptör antagonistisi olan flumazenil verildiğinde HE tablosunun hastaların % 60ında düzeldiği gösterilmiştir. Parenteral formunun etkisi kısa sürelidir, IV infüzyon şeklinde veya oral verilebilir.

SEREBRAL ÖDEM VE KAFA İÇİ BASINÇ ARTMASI

Serebral ödem ve kafa içi basınç artışı kronik karaciğer hastlığında nadiren görülür. Bu tablo daha çok fulminan hepatik yetersizliğin bir komplikasyonudur. Kafa içi basıncı akut veya kronik olarak arttığında cerebral vasküler yapılara bası ile iskemi oluşabilir. Herniasyon gelişebilir; herniasyon fulminan hepatik yetersizlikteki en yaygın ölüm nedenidir. Kafa içi basıncı arttığında hastada psikomotor ajitasyon, hipertansiyon, hiperventilasyon, kusma, kas tonusunda artış görülür (9).

WILSON HASTALIĞI

Wilson hastalığı nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastaliktır. Bakır metabolizmasındaki bozukluk sonucu gelişir. Karaciğerde bakır depolanması sonucu akut veya kronik hepatit, multilobuler siroz ve splenomegali görülür. Böbrekte bakır birikimi sonucu böbrek fonksiyonları da etkilenir (6).

Hastalığın ilk nörolojik belirtileri ekstremiteler veya başta görülen tremor, hareketlerde yavaşlama, disartri, disfaji, disfoni, ekstremitelerde koreik hareketler, distonik postür şeklinde olabilir. Serebeller ataksi ve intansiyonel tremor genellikle tabloya eklenir. Hastalık ilerledikçe ağızı sırtır gibi açık kalır, rijdite ilerledikçe

özürlülük artar, hasta hiç konuşamaz, immobil hale gelir. Hastaların yaklaşık % 6 sinda epileptik nöbetler görülür.

Hastaların yaklaşık 1/3 ünde psikiyatrik bozukluklar veya davranış değişiklikleri görülür. Emosyonel labilité, impulsif, antisosyal davranışlar, şizofreniye benzer semptomlar, kognitif bozukluklar görülebilir. Psikiyatrik semptomlar nörolojik tablonun ağırlığı ile korelasyon gösterir (9).

Hastalığın pür hepatik evresinde Kayser-Fleischer halkası görülmeyebilir ancak nörolojik bulguların geliştiğinde Kayser-Fleicher halkası mutlaka görülür. Serum seruloplazmin düzeyi 20 mg/dl den azdır, ancak hastaların % 5 inde seruloplazmin düzeyi normal olabilir. Serum bakır düşük, (10uM/ml den az) idrar ile bakır atılımı yüksektir (100mikrog/24 saat den fazla). Hastaların çoğunda persistan aminoasidüri vardır. Karaciğer fonksiyon testleri genellikle anormaldir. Tanıda bazen karaciğer biyopsisi, radyoaktif Cu ile metabolizma çalışmaları gerekli olabilir. BBT de lateral ventriküler, 3. ventrikül, serebral ve serebellér sulklarda genişleme lentiküler nükleusun posterioru, red nükleus ve dentat nükleusda hipodens görünüm saptanabilir. Bu strüktürel değişiklikler MRG ile daha sensitif olarak gösterilir.

Tedavi

Tedavi ömür boyu sürer. D-penisilamin 4x250-500mg dozda verilir. Tedaviye 25 mg/gün oral pridoksin, d-penisilaminin antipridoksin etkisini önlemek için eklenir. Hastaların yaklaşık % 20 sindे tedavinin ilk 4 haftasında nörolojik semptomlar kötüleşir. Nadiren tedaviye başlanması, nörolojik disfonksiyonun ortaya çıkmasına neden olur. Alternatif bir yaklaşım tedaviye düşük dozda başlanması, dozun yavaşça arttırılmasıdır. Tedaviye kesinlikle ara verilmemelidir. Tedavide ikinci seçenek trientindir; dipenisilaminin verilemediği durumlarda kullanılır. D-penisilamini ve trientini tolerate edemeyen hastalara oral çinko preperatları verilir. Diyette bakır alımı kısıtlanmalıdır (9).

KOLESTATİK HASTALIKLAR

İntra veya ekstrahepatik kolestatik hastalıklarda kaşıntı görülür. Kolestasiste görülen kaşınının etyolojisi henüz netleşmemiştir. Bununla ilgili

olarak ileri sürülen hipotezlerden biri kaşınının santral olarak oluştuğudur. Bu hipotezi destekleyen 3 kanıt vardır: 1. opioid agonistleri örneğin morfin santral mekanizma ile kaşıntıya neden olur; 2. kolestasisde santral opioiderik tonus artar; 3. opioid antagonistleri kolestasisi düzeltir (9).

KRONİK NONWILSONIAN HEPATOSEREBRAL DEJENERASYON

Bu hastalarda her bir hepatik koma epizodundan sonra residüel nörolojik anormallikler kahr. Hastaların az bir kısmında koma epizodları olmaksızın nörolojik anormallikler görülebilir. Her iki durumda da yıllar geçtikçe nörolojik tablo kötüleşir. Bu tablonun hepatik encefalopatiye neden olan toksinlere uzun süre maruz kalma sonucu geliştiği düşünülmektedir. Serum amonyak düzeyi yükselmiştir veya amonyak toleransı bozulmuştur (14).

Başlangıç bulguları tremor, yüz ve ekstremitelerde aritmik seyirmeler olabilir. Zaman geçtikçe disartri, ataksi, özellikle yüz, boyun ve omuzlarda koreoatetoid hareketler görülür. Mental fonksiyonlarda yavaşlama, kortikospinal trakt tutulumuna ait bulgular, rijidite, nistagmus, myoklonus EEG de diffüz yavaşlama görülür. Bunların hepsi akut hepatik encefalopatide de (AHE) görülür ancak AHE de bu bulgular encefalopati tablosu geçiktelen sonra düzelerler.

Hepatoserebral dejenerasyonun diğer bulguları olmaksızın myelopati bulguları da görülebilir. Bu hastalarda encefalopati tablosuna ait bulgular düzeldikten sonra spastik paraparezi bulgular devam eder, karakteristik olarak takip eden encefalopati epizodundan sonra kötüleşir (5).

REYE SENDROMU

Bu sendromun viral hastalık nedeniyle aspirin kullanan çocuklarda geliştiği bildirilmiştir. Latent bir periyoddan sonra bulantı, kusma delirium, konvülsyon ve koma ile karakterize nörolojik bozulma görülür. Karaciğer sıklıkla palpabildir.

Hipoglisemi, hepatik transaminaz düzeylerinde artma, protrombin zamanında uzama, hiperammonemi, plazma yağ asitlerinde artış saptanır (7, 8).

PANKREATİK ENSEFALOPATİ

Akut pankreatidde ensefalopati tablosu bildirilmiştir. Ancak genellikle akut pankreatidde nörolojik anormallik görülmez. Ensefalopatisi olan akut pankreatidli hastalarda BOS (beyin omurilik sıvısı) lipaz konsantrasyonu ensefalopatisi olmayanlara göre yüksek bulunmuştur (10, 11).

PORFİRİ

Akut intermittent porfiri, herediter koproporfiri ve variegate porfiri nörolojik semptomlara neden olur. Akut intermittent porfiride porfobilinojen deaminaz eksikliği vardır. İdrarda gama amino levulonik asit ve porfobilinojen atılımı artar. Herediter porfiri koproporfirinojen oksidaz eksikliği sonucu gelişir. Variagate porfiri protoporfirin oksidazın parsiyel eksikliği sonucu gelişir.

Abdominal ağrı en sık görülen yakınmadır; otonomik nöropati ve barsak dilatasyonu sonu-

cu geliştiği düşünülmektedir. Periferik nöropati sık görülür; Guillain-Barre Sendromuna benzeyen şekilde akut seyredebilir. Nöropati solunum sıkıntısı yaratacak kadar şiddetli olabilir. Davranış anormallikleri, epileptik nöbetler, afazi, hemiparezi ve visüel alan anormallikleri gibi santral sinir sistemi tutulumuna ait bulgular görülebilir (5, 12).

WHIPPLE HASTALIĞI

Klinik olarak malabsorbsiyon, steatore, artralji, artrit, lenfadenopati ve nadiren nörolojik tutulmalar olduğu bir multisistem hastalığıdır. En sık görülen nörolojik tablo demanstır. Görme bozukluğu, papil ödem, supranükleer oftalmopleji, epileptik nöbetler, myoklonus, serebellar ataksi, bilinç bozukluğu olabilir. BOS ve beyin biyopsisinde PAS-pozitif hücreler görülür. BOS da PAS-pozitif hücreler olmasa da protein ve hücre artışı olur. BBT ve kranial MRG de fokal anormallikler görülebilir (5, 13).

KAYNAKLAR

1. Tarter RE, Hegedus AM, van Thiel DH, et al: Neurobehavioral corraletes of cholestatic and hepatocellular disease: differentiation according to disease specific characteristic and severity of the identified cerebral dysfunction. *Int J Neurosci* 32: 901, 1987
2. Sherlock S: Pathogenesis and management of hepatic coma. *Am J Med* 24: 805, 1958
3. Bickford RG, Butt HR: Hepatic coma: The electroencephalographic pattern. *J Clin Invest* 34: 790, 1955
4. Brenner RP: The electroencephalogram in altered states of consciousness. *Neurol clin* 3: 615, 1985
5. Michael J Aminoff: Neurology and General Medicine. Second ed. Chirchill Livingstone Inc: 248, 1995
6. Starosta-Rubinstein S, Young AB, Kluin K, et al: Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease. *Acta Neurol* 44: 365, 1987
7. Reye RDK, Morgan G, Baral J: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: a disease entity in childhood. *Lancet* 2: 749, 1963
8. Makela Al, Lang H, Korpela P: Toxik encephalopathy with hyperammonaemia during high dose salicylate therapy. *Acta Neurol Scand* 61: 146, 1980
9. Jones EA, Weissborn K: Neurology and liver. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63 (3): 279-293, 1997
10. Jin G, Murayama KM, Thompson JS, Rikkers LF: Pancreatic complications of after distal splenorenal shunt. *Liver Transpl Surg* 1 (1): 26-29, 1995
11. Roetherich NO, von Hamm E: Pancreatic encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 34: 357, 1971
12. Dixon B: Encephalopathy due to hyponatremia in acute intermittent porphyria. *JR Soc Med* 90 (9): 500-501, 1997
13. Verga WI, Huygen PL, Dalman JE: Central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 4 (4): 560-561, 1997.
14. Raymond D.Adams, Maurice Victor, Allan H.Ropper: Principles of Neurology. Sixth edition: 1128-1129, 1997