

Progresif Kognitif Bozuklukla Prezante Olan Subklinik Hepatik Ensefalopati Olgusu

Eda Kılıç Çoban¹,
Mehmet Ali Aldan²,
Elmir Xanmemmedov²,
Pakize Nevin Sütlaş¹,
Dursun Kırbaş³

¹Nörolog, ²Asist. Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Nöroloji Kliniği,
İstanbul - Türkiye
³Doç. Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

ÖZET

Progresif kognitif bozuklukla prezante olan subklinik hepatik ensefalopati olgusu

Hepatik ensefalopati (HE), karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak hastalarda nöropsikiyatrik belirtilerin gelişimi ile karakterize bir tablodur.

Altmış iki yaşındaki erkek hasta, son bir yıl içinde gelişen unutkanlık yakınması nedeniyle ile nöroloji polikliniğine başvurdu. Nörolojik ve sistemik muayenesinde zaman oryantasyonu bozukluğu dışında özellik yoktu. Kranial MR'da, bilateral globus pallidusta, T1 ağırlıklı incelemede hiperintens, T2 ve FLAIR ağırlıklı incelemelerde bilateral ak maddede hiperintens lezyonlar ve difüzyon kesitte ADC'de karşılığı olmayan bilateral sentrum semiovalede difüzyon kısıtlılığı gösteren alanlar gözlemlendi. EEG'de her iki hemisferde biyoelektrik aksama ve yavaş dalga paroksizmal aktiviteleri mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, serum amonyak düzeyinde yükseklik tespit edildi. Batın ultrasonunda splenomegali, batın tomografisinde karaciğerde siroz bulguları mevcuttu. Detaylı nöropsikiyatrik muayene sonucunda ciddi bilişsel bozukluk saptandı. Hastada kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen HE tablosu düşünüldü.

HE'nin özellikle yaşlı hastalarda progresif kognitif yıkıma neden olabilecek subklinik bir tablo olarak akılda tutulması gerektiği bu olgu sunumu ile vurgulanmaya çalışıldı.

Anahtar kelimeler: Hepatik ensefalopati, kognitif bozukluk, kranial magnetik rezonans

ABSTRACT

Subclinic hepatic encephalopathy presented with progressive cognitive impairment

Hepatic encephalopathy reflects a spectrum of neuropsychiatric abnormalities seen in patients with liver dysfunction.

A 62 year old male was admitted to our neurology polyclinic with progressive cognitive impairment lasting for a year. No abnormality was detected in his systemic and neurological examination except time disorientation. His cranial MRI demonstrated high signal intensity in the bilateral globus pallidus on T1-weighted images and high signal intensity along the hemispheric white matter on FLAIR-T2-weighted images. Also diffusion restriction was seen in bilateral centrum semiovale. Laboratory data showed thrombopenia, increased transaminase and gamma glutamyl transferase, decreased albumin levels. The plasma ammonia level was high. Abdominal echosonography and CT revealed atrophic cirrhotic liver and splenomegaly. EEG was associated with low-frequency waves in both hemispheres. His detailed neuropsychiatric evaluation revealed severe cognitive impairment. In combination with laboratory and radiological data, hepatic encephalopathy was suspected.

In conclusion, in a 62 year old male without any pathologic systematic or neurological examination findings, subclinic hepatic encephalopathy can be seen with progressive cognitive impairment. By presenting this case, we aimed to keep in mind the diagnosis of subclinic hepatic encephalopathy especially in elderly people with progressive cognitive impairment.

Key words: Hepatic encephalopathy, cognitive impairment, cranial magnetic resonance



Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Nörolog Eda Kılıç Çoban, Bakırköy Ruh ve Sinir
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
3. Nöroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-409-1515

Elektronik posta adresi / E-mail address:
eda_coban@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
11 Nisan 2012 / April 11, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance:
3 Mayıs 2012 / May 3, 2012

GİRİŞ

Hepatik Ensefalopati (HE), karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak hastalarda

nöropsikiyatrik belirtilerin gelişimi ile karakterize bir tablodur. Önceleri nörolojik bozukluklar yalnızca akut karaciğer bozukluğu tablosu içinde değerlendirilmiştir. Son 70 yılda, kronik karaciğer hastalıklı kişilerde de

nörolojik değişikliklerin olabileceği, buna kraniyal lezyonların eşlik edebileceği gösterilmiştir (1).

HE'de kraniyal magnetik rezonans (MR) incelemesinde, T1 ağırlıklı kesitlerde putamen, pallidum, lenti-form nukleus, internal kapsül, serebral pedinküllerde hiperintens sinyaller gözlenirken, kortikal laminar intense gösteren az sayıda çalışma vardır (2,3).

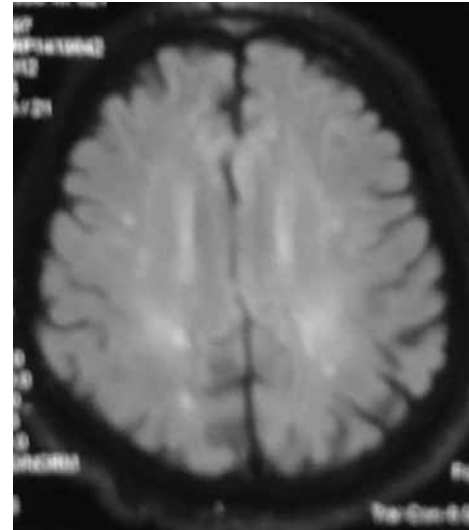
Olgumuz, asemptomatik karaciğer hastalığı zemininde progresif kognitif bozuklukla prezante olan, kortikal ve subkortikal beyin lezyonlarının eşlik ettiği sub-klinik HE tablosu olması nedeni ile sunulmaya layık görülmüştür.

OLGU SUNUMU

Altmış iki yaşındaki erkek hasta, bir yıl içinde yavaş gelişim gösteren içe kapanma, unutkanlık yakınmalarının üzerine eklenen, üç gün süren yakınlarını tanımama, bulunduğu yeri bilememe şikayetleriyle hastanemiz nöroloji polikliniğine başvurdu. Hastanın yakınmasının başlangıcı öncesinde, kısa süreli antipsikotik ilaç kullanımı mevcuttu. Öz ve soygeçmişinde, alışkanlıklarında bir özellik yoktu. Nörolojik muayenesinde zaman oryantasyonu bozuktu. İlave patolojik sistemik ve nörolojik bulgu saptanmadı. Nöropsikometrik incelemede frontal aksa ilişkin belirgin bulgulara eşlik eden orta-ileri derecede verbal ve nonverbal bellek bozukluğu ve vizyospasyal işlev bozukluğu görüldü. Laboratuvar incelemelerinde; platelet (80.000) ve albumin değerleri (3.1 g/dl) düşük, AST (36 IU/L), GGT (151 U/L), serum amonyak (326.7 ug/dl) ve INR (1.4) değerleri yüksekti. Üre ve kreatinin (24 mg/dL, 0.76 mg/dL) değerleri dahil olmak üzere diğer laboratuvar sonuçları normaldi. Kraniyal MR incelemesinde bilateral globus pallidusta, T1 ağırlıklı incelemede hiperintens, T2 ve FLAIR ağırlıklı incelemelerde bilateral ak maddede hiperintens lezyonlar ve difüzyon kesitte ADC'de karşılığı olmayan bilateral sentrum semiovalede difüzyon kısıtlılığı gösteren alanlar gözlemlendi (Şekil 1,2). EEG'sinde her iki hemisferde saniyede 5-7 frekanslı teta faaliyeti ve zaman zaman her iki hemisfer bölgelerinde 1-2 saniye süreli delta faaliyetinden kurulu yavaş dalga paroksizmleri gözlemlendi (Şekil 3,4). Hastanın batın ultrasonunda splenomegali mevcuttu. Çekilen üst batın tomografide, karaciğerde siroz

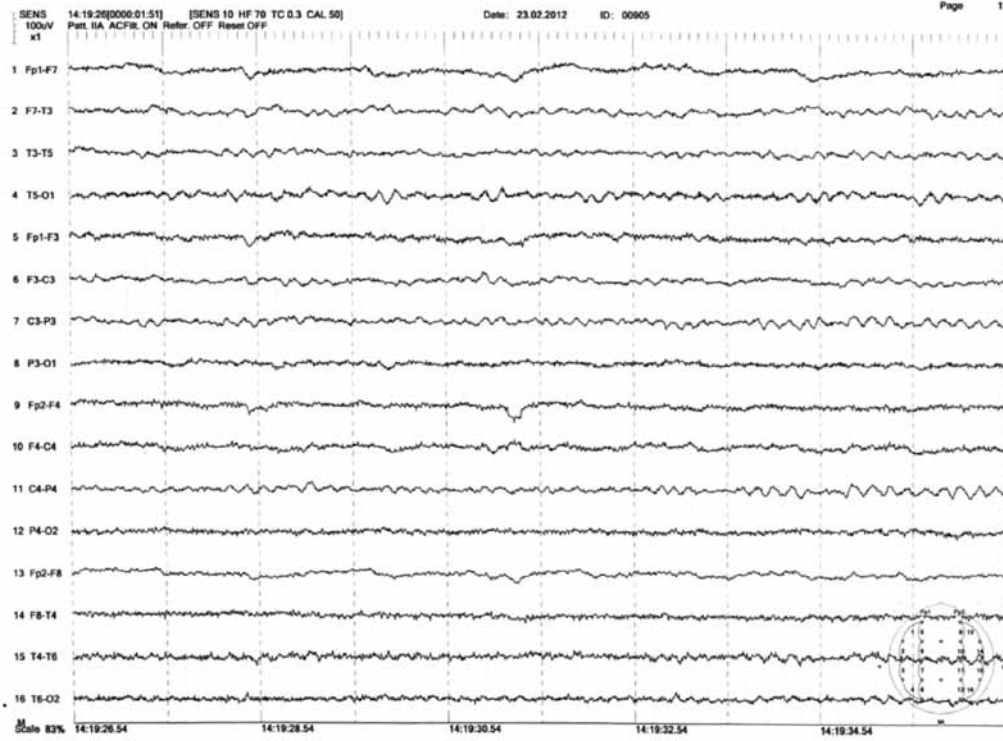


Şekil 1: Kraniyal MR incelemesinde bilateral globus pallidusta T1 ağırlıklı incelemede hiperintens görünüm

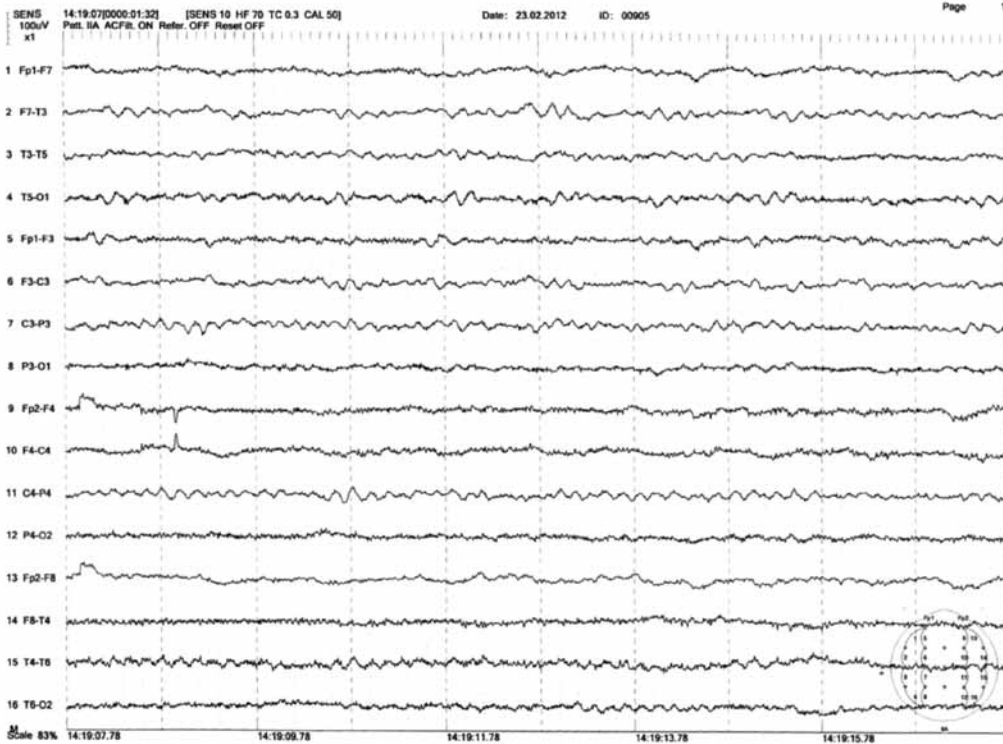


Şekil 2: Kraniyal MR incelemede FLAIR ağırlıklı incelemelerde bilateral ak maddede hiperintens lezyonlar

bulguları tespit edildi. Gastroenteroloji kliniği ile konsülte edilen hastaya biyopsi gereği duyulmadı. Hepatamin ve propranolol tedavisi önerilerek, poliklinik takibine alındı. Hastada tespit edilen bu bulgularla kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen HE tablosu düşünüldü.



Şekil 3: EEG'de her iki hemisferde organizasyon bozukluğu



Şekil 4: EEG'de her iki hemisferde organizasyon bozukluğu

TARTIŞMA

HE, mental ve motor bozuklukla kendini gösteren nöropsikiyatrik bir sendromdur. Mental durumdaki değişiklik, hafif kognitif bozukluktan ciddi komaya dek farklılık gösterebilir (4,5). HE, hastalığın süresi ve klinik bulguların özelliklerine göre 3 ana grupta sınıflandırılmaktadır: Epizodik, kronik ve subklinik/latent tip. Subklinik HE, sirotik veya portal sistemik şanti olup, hafif kognisyon ve/veya nöropsikiyatrik bozukluğu bulunan hastalarda bildirilmiştir ki bu bozukluk standart klinik muayene ile ortaya konamamaktadır (6). Nitekim bizim olgumuz da bir yıllık bir süre zarfında yavaş progresif bir şekilde içe kapanma, sosyal ortamdaki uzaklaşma ve günlük hayatta dikkat çekmeyecek hafif unutkanlıklar ile normal yaşantısını devam ettiren, üç gün süren konfüzyonel bir tablo nedeniyle polikliniğe başvurmuştur. Poliklinik görüşmesi ve rutin klinik muayene sırasında ciddi bir nöropsikiyatrik bulgu tespit edilmesine karşın, hastanın detaylı yapılan nöropsikometrik incelemesinde, frontal aksa ilişkin bulgulara eşlik eden orta-ileri derecede verbal ve nonverbal bellek bozukluğu ve viziyo-spsyal bozukluk tespit edilmiştir.

Karaciğer hastalıkları ile nörolojik bozukluklar arasındaki ilişki bilinmekle birlikte, önceleri nörolojik bozuklukların sadece akut karaciğer yetersizliği varlığında olduğu düşünülmekteydi. Oysa ki artık kronik hastalık zemininde de nörolojik hasarın devam ettiği bilinmektedir. Bunun nedeni ise %90 oranında karaciğerden atılan amonyak miktarının portal kanda yüksek olmasıdır. Bu amonyak yüksekliği, özellikle kronik HE varlığında, astrositlerde tip 2 Alzheimer değişikliğine yol açmaktadır (7). Bizim hastamızda da iki kez ölçülen kan amonyak düzeyi, normalden 2-3 kat yüksek bulunmuştur ve kognitif bozulmanın nedeni olarak düşünülmüştür.

Hepatik ensefalopati gastrointestinal kanama, üremi, infeksiyon, kabızlık gibi tetikleyici faktörlerin varlığında akut HE epizotları göstermektedir. Epizot dışı dönemlerde ise hiçbir kognitif bozukluk bulgusu görülmebilir (8). Bizim hastamızın da 3 gün süreyle yakınlarını tanımama, bulunduğu yeri karıştırma şeklinde tanımlanan konfüzyonel tablonun öncesinde, anamnezinde antipsikotik kullanım öyküsü bulunmaktaydı.

Hepatik ensefalopatili hastaların beyin MR'larında gözle görülür çok az değişiklik saptanır ya da hiç saptanmaz. Ağır olgularda ak maddede sinyal değişiklikleri görülür. Bilateral globus pallidus ve substansia nigra T1 kesitlerde saptanan hiperintensiteler kronik HE'nin karakteristik bulgularıdır. T2 ve FLAIR kesitlerde ise ak maddede sinyal artışları görülür (9). Serebral ak madde-deki T2 hiperintensiteleri kronik HE'nin yarattığı ödeme bağlı gelişen miyelin ve akson kaybını yansıtır (10). Hastamızda, o tarihe dek bilinen ve semptom veren karaciğer hastalığı bulunmamaktaydı. Ancak, hastamızda saptadığımız benzer MR bulguları, alta uzun süredir mevcut olan bir karaciğer hastalığının sonuçlarıydı. Nitekim, ileri tetkik yapıldığında batın tomografisinde karaciğerde siroz bulguları tespit edildi. Mevcut klinikle karaciğer patolojisi aramamıza bizi sevk eden nedenlerden biri, anormalleşmeye başlamış laboratuvar bulgularının varlığı olsa da, tipik MR görüntüleri en önemli etken oldu.

Diğer taraftan, 62 yaşında bir hastada T2 kesitlerde saptanan ak madde değişiklikleri serebrovasküler küçük damar hastalığının da taklitçisi olabilir. Lokalizasyonları ve boyutlarının küçüklüğü, kronik iskemik değişiklikler olarak nitelendirilmelerine neden olabilir. Ancak sirozlu hastalarda HE'nin düzelmesi veya karaciğer nakli ile bu lezyonlar giderek küçülür. Oysa ki vasküler lezyonların sayısında zamanla artış saptanır (11). Hastamızda herhangi bir vasküler risk faktörünün olmaması ve kronik karaciğer hastalığını destekleyen laboratuvar bulgularının varlığı, bu lezyonların ilk planda kronik karaciğer hastalığına bağlı serebral ödem nedeni ile olabileceğini düşündürdü.

Ayrıca, HE'de MR ile yapılmış çalışmalarda, kraniyal MR difüzyon kesitlerinde ak maddede difüzyon kısıtlılığının olduğu gösterilmiştir. Muhtemelen bunun nedeni, amonyak düzey yüksekliğinin kan beyin bariyeri geçirgenliğinde artışa neden olarak, interstisyel beyin ödemine yol açmasıdır. Bunun fonksiyonel sonucu da kognitif bozukluk olarak değerlendirilmiştir (12). Nitekim, bizim hastamızda da difüzyon kesitte bilateral sentrum semiovale düzeyinde difüzyon kısıtlılığı gösteren alanlar rapor edilmiş ve bunların ADC'deki karşılıkları seçilememiştir. Dolayısı ile ak madde lezyonları iskemik olarak düşünülmemiş, kronik karaciğer

hastalığı lehine yorumlanmıştır.

Hastamızın EEG incelemesinde, tetkik süresince her iki hemisferde ara ara delta dalgalarının eşlik ettiği teta hakimiyetinde zemin aktivitesi tespit edildi. Trifazik dalga gözlenmedi. Bunun yanında serum amonyak seviyesindeki yükseklik, karaciğer enzimlerinin artışı, albumin düşüklüğü, INR değerindeki yükseklik karaciğer hücre hasarının da destekleyici bulgularıydı.

Sonuç olarak, 62 yaşında antipsikotik ilaç kullanımı ile aşikar hale gelen, ama onun dışında bir yıllık süre içinde sinsi bir şekilde kognitif yıkım gösteren ve hiç bir

sistemik hastalık öyküsü ve muayene bulgusu göstermeyen olgumuzda saptanan MR görüntüleri ve laboratuvar sonuçları bizi HE'ye yönlendirmiştir. Klinik muayene ile gözardı edilebilen, ancak detaylı nöropsikometrik inceleme ile saptanan ağır kognitif yıkım ve zengin MR bulguları her zaman semptomatik bir karaciğer hastalığı sonucunda olmamaktadır. Dolayısı ile HE'nin, özellikle yaşlı hastalarda progresif kognitif yıkıma neden olabilecek subklinik bir tablo olarak akılda tutulması gerektiği bu olgu sunumu ile vurgulanmaya çalışılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Akın P, Erten B. Hepatik ensefalopati. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2002; 28:111-120.
2. Khan F, Ashalatha R. Acquired (Non-Wilsonian) hepatocerebral degeneration. *Neurology India* 2004; 52:527.
3. Arnold SM, Els T, Spreer J, Schumacher M. Acute hepatic encephalopathy with diffuse cortical lesions. *Neuroradiology* 2001; 43:551-554.
4. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Bleir A. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis and quantification-final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35:716-721.
5. Weissenborn K. Diagnosis of encephalopathy. *Digestion* 1998; 59:22-24.
6. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005; 42:45-53.
7. Norenberg MD. Astroglial dysfunction in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998; 13:319-335.
8. Rovira A. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29:1612-1621.
9. Brunberg JA, Kanal E, Hirsch W, Van Thiel DH. Chronic acquired hepatic failure: MR imaging of the brain at 1.5 T. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12:909-914.
10. Matsusue E, Kinoshita T, Ohama E, Ogawa T. Cerebral cortical and white matter lesions in chronic hepatic encephalopathy: MR-pathologic correlations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:347-351.
11. Rovira A, Mínguez B, Córdoba J, Aymerich FX. Decreased white matter lesion volume and improved cognitive function following liver transplantation. *Hepatology* 2007; 46:1485-1490.
12. Ziyilan YZ, Uzum G, Bernard G, Diler AS, Bourre JM. Changes in the permeability of the blood-brain barrier in acute hyperammonemia: Effect of dexamethasone. *Mol Chem Neuropathol* 1993; 20:203-218.