

Edinsel Hepatoserebral Dejenerasyon

Acquired Hepatocerebral Degeneration: Case Report

Dr. Şölen DERİCİ,^a
Dr. Yaprak SEÇİL,^a
Dr. Yeşim BECKMANN,^a
Dr. Deniz YEMENİÇİOĞLU,^a
Dr. Mustafa BAŞOĞLU,^a

^a1. Nöroloji Kliniği,
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 04.03.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 12.05.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Şölen DERİCİ
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
1. Nöroloji Kliniği, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
eren_md@yahoo.com.tr

ÖZET Wilson hastalığına bağlı olmayan edinsel hepatoserebral dejenerasyon (EHD), kronik karaciğer hastalığı sonucu gelişen geri dönüşümsüz bir nörolojik tablodur. Kliniğinde ekstrapiramidal semptomlar, diskineziler, dizartri, tremor, ataksi gibi serebellar bozukluklar görülebilir. Kliniği Wilson hastalığına oldukça benzemekle beraber bu tabloda serum bakır, seruloplazmin düzeyleri normal sınırlar içindedir ve Kayser-Fleisher halkası saptanmaz. Hastalık tipik kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve elektroensefalografi (EEG) bulguları ile karşımıza çıkmaktadır. Bu makalede ensefalopati tablosu ile gelen, 64 yaşında kadın hasta sunulmuştur. Hastanın kraniyal MRG'sinde EHD'yi düşündüren, bilateral globus pallidusta T1 sekanslarda hiperintense izlenen lezyonlar saptandı. EEG'sinde trifazik dalgalar ve tüm derivasyonlarda delta ve teta aktivitesi saptandı. Zengin klinik bulguları nedeni ile dikkatli ayırıcı tanı gerektiren bu hastalık kaynaklar ışığında yeniden gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hepatoserebral dejenerasyon; hepatik ensefalopati

ABSTRACT Acquired non-Wilsonian hepatocerebral degeneration is a type of irreversible neurological disorder resulting from chronic hepatic disease. The main clinical manifestations are extrapyramidal and cerebellar signs such as dyskinesia, dysarthria, tremor and ataxia. Despite this syndrome shares many of the clinical manifestations of Wilson disease, the level of serum copper and ceruloplasmin were normal and Kayser-Fleisher ring is not detected. The cranial magnetic resonance imaging (MRI) and electroencephalographic (EEG) findings of this syndrome are characteristic. In this article, a 64 year-old woman with hepatic encephalopathy was presented. A T1-weighted cranial MRI revealed hyperintense lesions on the bilateral globus pallidus and an EEG showed a triphasic wave pattern with delta-teta activities. We recommend that acquired hepatocerebral degeneration should be suspected in a patient with encephalopathic sign and a careful differential diagnosis is needed. The literature regarding acquired non-Wilsonian hepatocerebral degeneration also has been reviewed with this case presentation.

Key Words: Hepatolenticular degeneration; hepatic encephalopathy

Türkiye Klinikleri J Neur 2009;4(2):75-9

Edinsel hepatoserebral dejenerasyon (EHD), hepatik ensefalopatinin ender görülen bir formu olup, kronik karaciğer hastalığının irreversible bir komplikasyonudur.^{1,2} EHD nöropsikiyatrik ve ekstrapiramidal semptomlar ile kendini gösterir ve bu klinik tablo ile belirgin olarak Wilson hastalığına benzerlik göstermektedir.³⁻⁵ Kraniyal MRG'de karakteristik olarak T1 ağırlıklı kesitlerde bazal gangliyonlarda özellikle de globus

pallidusta bilateral simetrik sinyal artışı saptanır.⁶⁻¹⁰ Bilinç bozukluğu nedeni ile kliniğimize yatırılan ve yapılan tetkikler sonucunda EHD tanısı alan 64 yaşında kadın olgu, tablonun ender görülmesi ve nöroloji pratiğinde ensefalopati nedenleri arasında akılda tutulması gereken bir durum olması amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Altmış dört yaşında kadın hasta, ensefalopati tablosu ile kliniğimize yatırıldı. Hastanın son 1.5 yıldır iki-üç ayda bir tekrarlayan apati, hipersomni, konuşmada ve hareketlerde yavaşlamanın olduğu, bilinç bulanıklığının geliştiği ensefalopati epizodları olduğu, yaklaşık bir hafta sonra hastanın yakınmaları tama yakın düzelme olduğu öğrenildi. Ayrıca hastada son iki yıldır unutkanlık, tremor, diskinezi ve ılımlı dizartri yakınmaları mevcutmuş. On beş gün önce hastada yine aynı ensefalopati tablosu gelişmiş ancak bu kez hastanın semptomlarında herhangi bir düzelme olmamış ve bilinç bozukluğu giderek ilerlemiş. Bunun üzerine hastanemiz acil servisine getirilen hasta değerlendirildi ve ensefalopati tablosu ile kliniğimize yatırıldı.

Yapılan fizik muayenesinde skleralar ve cilt ikterik, batın distandü ve yoğun asit mevcuttu, organomegali saptanmadı. Hastanın nörolojik muayenesinde; bilinci uykuya eğilimli, kooperasyon kurulamıyordu. Gözlenebilen oromandibular diskinezisi vardı. Dizartrik, anlamsız verbal çıkışı mevcuttu. Bilateral Babinski pozitifliği ve üst ekstremitelerde yüksek amplitüdüdü flapping tremoru vardı. Taraf bulgusu yoktu.

Laboratuvar tetkiklerinde patolojik olarak; AST: 62 (5-34) U/L, ALT: 128 (0-55) U/L, GGT: 89 (9-36) U/L, total bilirubin: 3.4 (0.2-1.2) mg/dL, direkt bilirubin: 1,85 (0-0.5) mg/dL, albumin: 2.6 (3.5-5) g/dL, serum amonyak seviyesi 185 (25-94) ug/dL, Hb: 10.3 (12.2-18.1) g/dL, trombosit: 48000/mm³ (130000-400000), protrombin zamanı: 29.7 (10-14) saniye, INR: 2.7 (0.85-1.15), aPTT: 40 (21-36) saniye olarak saptandı, diğer değerler normal sınırlarda idi.

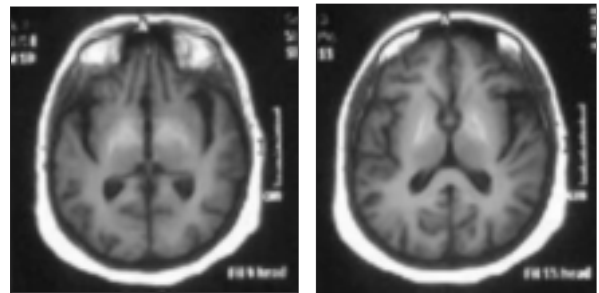
Karaciğer fonksiyon bozukluğunun etiolojisini araştırmaya yönelik bakılan hepatit belirteçle-

rinde; anti-HAV IgM: (-), HBsAg: (+), anti-HBs: (-), anti-HBc IgM: (-), anti-HBc IgG: (+), anti HCV: (-) olarak bulundu. Bu bulgularla hasta kronik hepatit B olarak değerlendirildi. Olabilecek otoimmün hepatiti dışlamak amacıyla bakılan ANA, ASMA, AMA, anti-LKM negatif bulundu. Wilson hastalığını dışlamak için serum seruloplazmin ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyine bakıldı; her iki parametre de normal sınırlardaydı. Yarık lamba incelemesinde korneada Kayser-Flescher halkası izlenmedi. Akciğer grafisi ve elektrokardiyoğrafisinde bir özellik yoktu. Yapılan lomber ponksiyonda hücre görülmedi, beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyasal değerleri normaldi, BOS kültüründe üreme olmadı, serolojisi negatifti.

Çekilen abdominal ultrasonografide karaciğer boyutlarında minimal artış vardı, karaciğer parankim ekojenitesi homojendi, dalak boyutları artmıştı ve batında yaygın asit mevcuttu. Kraniyal bilgisayarlı tomografide akut patoloji saptanmadı. Kraniyal MRG'de her iki globus pallidus ve kapsüla internada T1 ağırlıklı çekimlerde hiperintens lezyonlar izlendi (Resim 1).

EEG'de yaygın teta ve delta aktivitesi (3-4 d/sn), anterior ve temporal bölgelerde periyodik bifazik ve trifazik keskin dalgalar izlendi.

Bu bulgular sonucunda hastamızda EHD düşünüldü. Serum amonyak seviyesindeki yükseklik, karaciğer transaminaz enzimlerinin artışı, albumin düşüklüğü, koagülasyon parametrelerindeki bozukluk karaciğer yetmezliğini gösteriyordu. Kraniyal MRG'deki tipik T1 hiperintens lezyonlar, EEG'deki tipik bulgular da EHD'yi destekliyordu. Karaciğer yetmezliği yapabilecek diğer nedenler (Wilson hastalığı, toksik nedenler, otoimmün hepatit) dış-



RESİM 1: Kraniyal MRG'de T1 ağırlıklı kesitlerde bazal gangliyonlar düzeyinde hiperintens lezyonlar.

landıktan sonra hastada hepatit B enfeksiyonuna ikincil gelişen karaciğer yetmezliği ve buna bağlı oluşan EHD düşünüldü.

Hastaya proteinden fakir diyet, laktuloz tedavisi ve günlük lavman uygulandı. Takipte hastanın ensefalopati tablosunda ılımlı düzelme oldu. Altı ay sonra ağır ensefalopati tablosu gelişen hasta tekrar hastanemize yatırıldı, ikinci yatışı sırasında yine aynı klinik ve laboratuvar bulguları ile EHD tanısı alan tedavisi düzenlenen hasta sepsis tablosu gelişmesi sonucunda verilen tedavilere rağmen ek-situs oldu.

TARTIŞMA

İlk kez 1914 yılında Van Woerkom tarafından tanımlanan EHD, 1965 yılında Victor ve ark. tarafından daha ayrıntılı bir şekilde ele alınmıştır. EHD hepatik ensefalopatinin nadir görülen bir tipi olup, kronik karaciğer hastalığının irreversibl bir komplikasyonudur.^{1,2} Sıklığı ve patogenezi bilinmemektedir.^{1,2,11}

Ensefalopati oluşumunda çeşitli nöroaktif toksinlerin (özellikle amonyak, manganez) ve nörotansmitter sistemlerin rol oynadığı ve karşılıklı etkileşim içinde olduğu düşünülmektedir.^{1,4,12-14} Vücutta çeşitli bölgelerde üretilen amonyak karaciğere gelerek detoksifiye edilir. Herhangi bir nedenle gelişen karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeni ile detoksifiye edilemeyen amonyak, sistemik dolaşıma geçer ve hiperamonyemi oluşur. Nörotoksik bir madde olan amonyak yüksek konsantrasyonlarda beyinde glutamin ve glutamata dönüştürülerek detoksifiye edilir. Bu ATP gerektiren bir işlemdir ve serebral enerji tüketimi artar. Fazla glutamin astrositlerde birikir ve EHD'de görülen karakteristik astrositik değişiklikler oluşur (ödem, nukleusta şişme, kromatinin marjinasyonu, nukleolusta belirginleşme). Bu hücrelere Alzheimer Tip- 2 hücreler denir. Hem artmış ATP tüketimi hem de amonyağın TCA siklusundaki ketoglutarat dehidrojenaz enzimini inhibe etmesi nedeni ile beyin enerji metabolizması bozulur.^{3,5,15} Manganez karaciğerden ekskrete edilir ve sirozlu hastalarda artmış serum ve beyin manganez düzeyleri bildirilmiştir. Manganez de nörotoksiktir ve nöronal-astrositer bütünlüğü bozar. MRG'de izle-

nen globus pallidusta artmış sinyal yoğunluğunun manganez birikimi nedeni ile olduğu düşünülmektedir.^{9,10,12,13}

EHD'de görülen karakteristik klinik tablo, denge bozukluğu ve anormal hareketlerle kendini gösteren ekstrapiramidal semptomlar ve kognitif bozukluktur. İlk semptom genellikle vücuda yayılan tremor, yüz ve kollarda diskineziler (özellikle orobukkolingual diskinezi) veya yürüyüş bozukluğudur. Aylar veya yıllar sonra dizatri, ataksi, koreateatoz, ciddi yürüyüş bozukluğu gelişebilir. Apati, psikomotor retardasyon, hafızada zayıflık, dikkat ve konsantrasyon bozukluğu, sekonder demans sıklıkla görülen kognitif bozukluklardır. Çoğu hastada EHD'nin tipik klinik tablosu gelişmeden önce çeşitli nöropsikiyatrik bulguların (apati, letarji, somnolans vb.) izlendiği hepatik ensefalopati (HE) epizodları görülür.^{1-5,15} Olgumuzda da son 1.5 yıldır iki-üç ayda bir tekrarlayan apati, hipersomni, konuşmada ve hareketlerde yavaşlamanın olduğu, bilinç bulanıklığının geliştiği HE epizodları oluyordu. Bu epizodlardan sonra zaman içinde tremor, dizatri, dizkineziler eklenmiş ve en son ağır ensefalopati tablosu gelişmiştir.

Yayınlanan literatürlerde tanı için karakteristik bir laboratuvar testi bulunmadığı, karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı aminotransferaz enzimlerinde yükseklik, trombositopeni, koagülopati, hipoalbuminemi, hiperamonyemi saptanabileceği bildirilmiştir.¹⁻⁵

Kraniyal MRG'de tipik olarak T1 ağırlıklı kesitlerde bazal gangliyonlarda özellikle de globus pallidusta, putamen, lentiform nukleus, internal kapsül, mezensefalon, serebral pedinküllerde hiperintens sinyaller görülür.⁶⁻¹⁰ Bizim olgumuzun kraniyal MRG'sinde saptanan globus pallidustaki lezyonlar da bu tipik lezyonlara benziyordu.

EEG'de yaygın yavaş aktivite izlenir. Başlangıçta teta dalgaları görülür, hastalık ilerledikçe delta dalgaları hakim olur ve trifazik dalgalar ortaya çıkar.²⁻⁴ Bizim olgumuzda da, EEG'de yaygın yavaşlama ve trifazik dalgalar gözlemlendi.

Ayırıcı tanıda ilk dışlanması gereken hastalık Wilson hastalığıdır. Viral hepatitler, toksinler, ilaçlar, gebelik, ciddi sepsisemi ve şoklar, alkolik hepa-

tit, hepatik ven obstrüksiyonu (Budd-Chiari sendromu), otoimmün hepatit gibi nörolojik sendroma neden olan kronik karaciğer hastalık nedenleri araştırılmalıdır.^{6,12,15}

Wilson genetik bir hastalık olup; genellikle 30 yaş altında görülür. EHD ise herhangi bir karaciğer hastalığına bağlı olarak, her yaşta ortaya çıkabilir. Wilson'da, bakır metabolizması bozukluğu sonucu karaciğer, beyin, böbrek, kornea gibi organlarda bakır depozitleri görülür, serum seruloplazmin düzeyi düşük, idrarda bakır atılımı yüksektir. Oysa EHD'de bakır metabolizması normaldir. Wilson'da korneada bakır birikimine bağlı karakteristik Kayser-Flescher halkası gözlenirken EHD'de gözlenmez.^{14,16} Olgumuzda bakılan serum seruloplazmin ve idrar bakır düzeyinin normal olması ve Kayser-Flescher halkasının gözlenmemesi ile Wilson hastalığı dışlanmıştır.

HE akut ve geçici ataklar ile seyreder, organik hasar yoktur. Verilen medikal tedavi sonrası amonyak düzeylerinin düşmesi ile klinik tabloda düzelmeye gözlenirken, EHD genellikle subakut gelişir, progresif kötüleşme olur ve medikal tedavi sıklıkla başarısızlıkla sonuçlanır.¹⁷⁻¹⁹ Hastamızın klinik tablosunun subakut gelişmesi, son birbuçuk yıldır zaman zaman bilinç bozukluğunun olduğu HE ataklarını düşündürülen dönemlerinin olması ve serum amonyak düzeylerinin düşmesine rağmen kli-

niğinin tam düzelmemesi nedeni ile HE tanısından uzaklaştırıldı ve EHD düşünüldü.

Hastalığın kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Semptomatik tedavi önerilmektedir. Proteinden fakir diyet, laktuloz, neomisin, metronidazol gibi amonyak düzeyini düşürmeye yönelik tedaviler uygulanabilir ancak çok etkili olmamaktadır.^{1-5,11} Son zamanlarda karaciğer transplantasyonu gündeme gelmiştir. Yayınlanan literatürlerde çoğu hastada olumlu sonuçlar alındığı, hatta tam iyileşme sağlandığı görülmüş ancak bazı hastalarda kısmi yanıt alınması, bazı hastalarda hiç yanıt alınmaması, operasyon sonrası gelişebilecek komplikasyonların ağır sonuçlara yol açabilecek olması, operasyon sonrası uzun dönem sonuçların bilinmemesi nedeni ile bugün için EHD tedavisindeki yeri henüz tartışmalıdır.²⁰⁻²¹

Nöroloji pratiğinde sık karşılaşılan ensefalopati tablolarının ender bir nedeni olan EHD diğer nedenlerden ayrılması, hızlı tanı koyulabilmesi ve tedavi edilmesi açısından önem taşımaktadır. Hastaların klinik tablolarının kötü seyri yüz güldürücü olmamakla birlikte, tipik EEG ve MRG bulguları ile dikkatimizi çeken bir durum olması nedeni ile önem taşımaktadır. Tüm ensefalopatili olgularda EEG ve MRG uygulamaları bu tür olguları yakalamak açısından her zaman akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Victor M, Ropper AH. Chronic acquired (non-Wilsonian) hepatocerebral degeneration. Adams and Victor's Principles of Neurology. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.1185-96.
- Chen WX, Wang P, Yan SX, Li YM, Yu CH, Jiang LL. Acquired hepatocerebral degeneration: a case report. World J Gastroenterol 2005;11(5):764-6.
- Layrargues GP. Movement dysfunction and hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2001;16(1-2):27-35.
- Jog MS, Lang AE. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: case reports and new insights. Mov Disord 1995;10(6):714-22.
- Lévy VG, Cameron E, Ollat H, Opolon P, Darnis F, Contamin F. [Chronic hepatic encephalopathies. Acquired cerebral degeneration not due to Wilson's disease] Sem Hop 1983; 59(18):1369-73.
- Lee J, Lacomis D, Comu S, Jacobsohn J, Kanak E. Acquired hepatocerebral degeneration: MR and pathologic findings. AJNR Am J Neuroradiol 1998;19(3):485-7.
- Inoue E, Hori S, Narumi Y, Fujita M, Kuriyama K, Kadota T, et al. Portal-systemic encephalopathy: presence of basal ganglia lesions with high signal intensity on MR images. Radiology 1991;179(2):551-5.
- Krieger S, Jauss M, Jansen O, Theilmann L, Geissler M, Krieger D. Neuropsychiatric profile and hyperintense globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. Gastroenterology 1996;111(1):147-55.
- Spahr L, Butterworth RF, Fontaine S, Bui L, Therrien G, Milette PC, et al. Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hyperintensity and neurological symptoms. Hepatology 1996;24(5):1116-20.
- Klos KJ, Ahlskog JE, Kumar N, Cambren S, Butz J, Burritt M, et al. Brain metal concentrations in chronic liver failure patients with pallidal T1 MRI hyperintensity. Neurology 2006; 67(11):1984-9.
- Layrargues GP. Movement dysfunction and hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2001;16(1-2):27-35.
- Condat B, Dusoleil A, Bernardeau M, Roche A, Pelletier G, Buffet C. [Chronic acquired hepatocerebral degeneration: the role of manganese and treatment by endovascular occlusion of a porto-systemic shunt] Gastroenterol Clin Biol 1999;23(2): 268-70.

13. Pal PK, Samii A, Calne DB. Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. *Neurotoxicology* 1999;20(2-3):227-38.
14. Schenker S, Brady CE. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. In: Conn HO, Bircher J, eds. *Hepatic Encephalopathy: Syndrome and Therapies*. 1st ed. Bloomington, IL: Medi Ed Press; 1994. p.43- 61.
15. Khokhar N, Ahmad A, Butt MM. Acquired hepatocerebral degeneration in hepatitis C infection. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15(2): 110-1.
16. Oder W, Grimm G, Kollegger H, Ferenci P, Schneider B, Deecke L. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol* 1991;238(5):281-7.
17. Vassiliev V, Harris ZL, Zatta P. Ceruloplasmin in neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;49(3):633-40.
18. Jalan R, Hayes PC. Hepatic encephalopathy and ascites. *Lancet* 1997;350(9087):1309-15.
19. Conn HO. The hepatic encephalopathies. In: Conn HO, Bircher J, eds. *Hepatic Encephalopathy, Syndromes and Therapies*. 1st ed. Bloomington, IL: Medi Ed Press; 1994. p.1-12.
20. Stracciari A, Guarino M, Pazzaglia P, Marchesini G, Pisi P. Acquired hepatocerebral degeneration: full recovery after liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(1):136-7.
21. Mattarozzi K, Stracciari A, Vignatelli L, D'Alessandro R, Morelli MC, Guarino M. Minimal hepatic encephalopathy: longitudinal effects of liver transplantation. *Arch Neurol* 2004;61(2): 242-7.