

# Hepatik Ensefalopati

Mehmet Fatih Erbay <sup>ID</sup>

## ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Hepatik ensefalopati (HE) tanımı ve klinik öneminin anlaşılması
- Neden olan patofizyolojik süreçlerin anlaşılması
- Serebral amonyak ve manganez birikimine bağlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularının tanımlanması
- Akut ve kronik HE'nin serebral ödem mekanizmaları ve buna ilişkin MRG görüntüleme özelliklerinin anlaşılması

Erbay MF Hepatik Ensefalopati. *Trd Sem* 2023;11(1):1-6.

## Öz

Hepatik ensefalopati (HE) akut-kronik karaciğer yetmezliği ve/veya portosistemik şant nedenli ortaya çıkabilen potansiyel olarak geri dönüşlü nörolojik disfonksiyon şeklinde tanımlanabilir. Tekrarlayan HE atakları kötü prognoz göstergesi olduğundan erken tanı ve hızlı tedavisi hayati önem taşır. En sık manyetik rezonans görüntüleme bulguları arasında simetrik globus pallidus ve substansia nigra T1 hiperintensitesi, akut dönemde perirolandik ve oksipital kortekslerin korunduğu yaygın kortikal şişme difüzyon kısıtlılığı ve aynı yerlerde FLAIR hiperintensite ile sulkal silinme sayılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Ensefalopati, globus pallidus, hiperamonyemi, magnezyum, MRG

## GİRİŞ

Beynin toksik ve metabolik hastalıkları nisbeten sık görülmeyen ancak hızlı ve doğru tedavi uygulanmadığında ciddi nörolojik sonuçlara neden olabilecek klinik durumlardır. **Hepatik ensefalopati de (HE) bu durumlardan biri olarak akut-kronik karaciğer yetmezliği ve/veya portal-sistemik şant nedenli ortaya çıkan potansiyel olarak geri dönüşlü beyin disfonksiyonu şeklinde tanımlanabilir.** Sirozlu bir hastada tekrarlayan HE atakları hastalığın seyri ve hastanın yaşam süresi açısından kötü prognoza işaret eder. Bu nedenle HE'nin klinikoradyolojik olarak farkedilmesi ve uygun tedavinin hızlıca

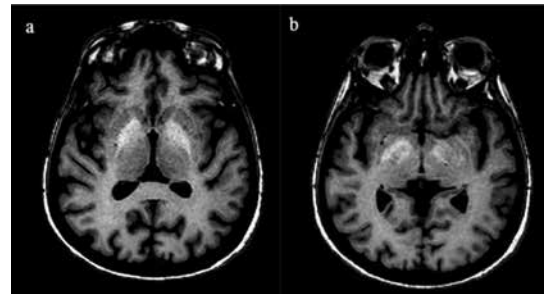
başlanması hayati önem taşır. **Hastalarda santral sinir sisteminde en sık “manganez”in sorumlu tutulduğu, nörotoksik ajanların birikimine bağlı olarak ancak nöropsikolojik veya nörofizyolojik testlerle ortaya konulabilecek subklinik değişikliklerden komaya kadar değişen geniş bir yelpazede nöropsikiyatrik bozukluğa dair klinik bulgular mevcuttur.** Hastalar altta yatan hastalık seyri boyunca hiperamonyemiye bağlı akut dekompanasyon atakları ile prezente olabilirler. HE'yi geleneksel olarak altta yatan etiyo-lojik nedene bağlı olarak 3 grupta sınıflandırmak mümkündür: Akut karaciğer yetmezliği ile birlikte tip A, karaciğer yetmezliği olmaksızın portosistemik şant/bypassa bağlı ortaya çıkan

tip B, karaciğer sirozlu hastalarda görülen tip C. Tüm tiplerde başta enfeksiyon olmak üzere gastrointestinal kanama, diüretik doz aşımı, konstipasyon, elektrolit imbalansı, dehidrasyon ve uygunsuz diyet gibi tetikleyici faktörler vardır [1-3].

Hepatik ensefalopatinin patofizyolojik hücrel mekanizmalarının bilinmesi hastalığın erken ve ilerleyen dönemlerdeki görüntüleme özelliklerinin de anlaşılması açısından gereklidir. Sirozlu bir hastada gelişen HE’de beyinde temel olarak 2 hücrel mekanizma sorumludur: Bunlardan ilkinde astroglial hücrelerin tipik “Alzheimer tip 2 astrositozis” diye tanımlanan morfolojik değişimi ile birlikte nöroinflamasyonun bir belirteci olarak mikroglial hücre aktivasyonu ortaya çıkar. Diğerinde ise hepatoserebral ve spongiform dejenerasyona bağlı serebellumda, bazal ganglionlarda ve derin kortikal tabakalarda izlenen nöronal hücre ölümü vardır. Bu iki temel mekanizmanın dışında beyinde amonyak ve manganez birikimi, beslenme faktörleri, sistemik-santral inflamasyon ve GABAerjik sistem aktivasyonu HE’nin diğer patofizyolojik bileşenleridir. Bir kısım hastada izlenen parkinsonizm tablosundan bazal ganglionlarda nörotoksik bir metal olan manganez birikimine bağlı selektif dopaminerjik nöron hasarı ve reaktif gliosis sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca çoğunlukla tekrarlayan koma atakları sonrası alt ekstremitelerde gelişen spastik parezi veya paralizisi kortikospinal traktların tutulumuna işaret eder [3]. **Buraya kadar anlatılan HE’nin hücrel patofizyolojik mekanizmalarından özellikle nöronal kayıp ve manganez birikiminin, en sık manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgusunun iki taraflı, simetrik globus pallidus ve substansia nigra T1 hiperintensitesi olacağını tahmin etmek şaşırtıcı olmamalıdır (Resim 1). Karaciğer transplantasyonu sonrası bu radyolojik değişiklikler azalır hatta bir yıl gibi bir sürede tamamen kaybolabilir.** Bunun dışında yine bahsedildiği üzere kortikospinal traktlarda ve perirolandik korteksin derin tabakalarında simetrik T2 hiperintensite izlenebilir. Öte yandan akut HE semptomlarından daha çok artmış serum amonyak seviyeleri sorumlu tutulmaktadır. Sirozlu hastalarda karaciğerde bozulmuş amon-

yak metabolizması sonucu artan aşırı amonyağı uzaklaştırmak için iskelet kasında glutamin sentetaz enzimini kodlayan genin aktivasyonu ile alternatif bir yol oluşturularak glutamin artırılır. Beyinde artan amonyak seviyeleri glukoz oksidasyonunu etkileyerek laktat seviyelerinde artışa ve beyin enerji eldesinde yetmezliğe neden olur [2, 3]. Beyinde meydana gelen bu metabolik uygunsuzlukları manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile değerlendirmek mümkündür. Kısa echo time süreli MRS’de, hiperamonyeminin bir sonucu olarak HE’nin şiddetiyle doğru orantılı olarak glutamat ve glutamin piklerinde progresif bir artış olurken, myo-inozitolde tersine bir azalma görülür. Buna karşın yapılan çalışmalarda, nörokognitif fonksiyonların bozulduğu HE’nin ileri evreleri haricinde kolin ve N-asetil aspartat piklerinde bir değişiklik görülmemiştir [4].

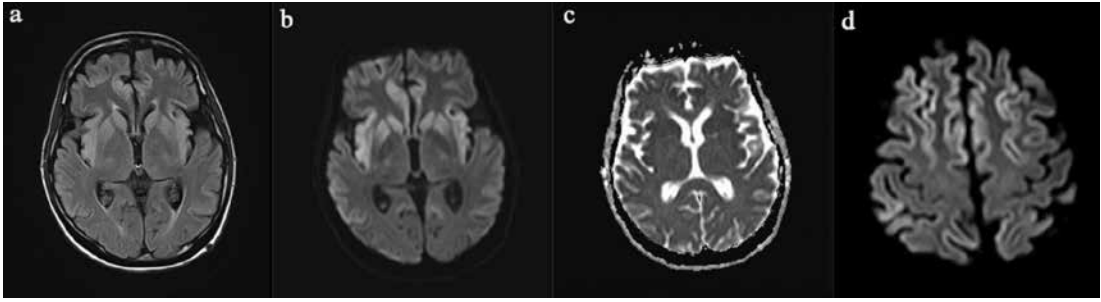
Patofizyolojik mekanizmaları göz önüne alındığında HE’yi, nöronal aktivitenin düştüğü, glukoz ve oksijen dağıtımının sekteye uğradığı ve beyin kan akımının (CBF) etkilendiği metabolik ensefalopati şeklinde tanımlamak gerekir. Yapılan çalışmalar arasında farklılıklar olmakla birlikte genel olarak tip B portosistemik şanta bağlı HE’de CBF artış gösterirken, diğer tip A (akut karaciğer yetmezliği) ve tip C (sirotik karaciğer yetmezliği) HE’lerde CBF’de azalma söz konusudur. Bu konuda yapılan radyolojik çalışmalarda arteriyel spin labeling perfüzyon MR tekniği kullanılmış olup sonuçlar, patogenezin tip spesifik olduğunu göstermektedir [5].



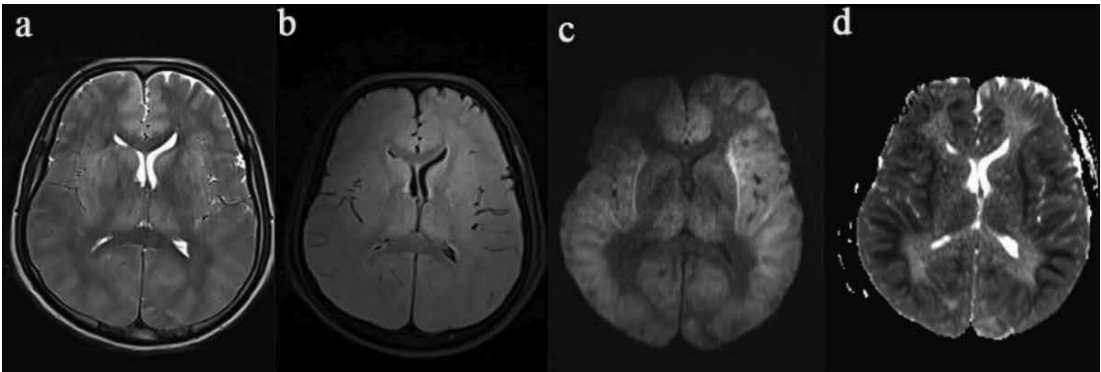
**Resim 1.** Elli yedi yaşında kronik karaciğer yetmezlikli kadın hasta epileptik nöbet nedeniyle çekilen MRG’de globus palliduslarda (a) ve orta beyin ön kesimlerinde (b) substansia nigrada muhtemelen manganez birikimine bağlı simetrik T1 hiperintensiteler. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

Nörotoksik ajanların birikimi, beyinde belli yerlerde oluşturdukları hasarlar ve metabolik değişikliklerden başka HE'nin en sık klinik bulgularından birisi de beyin ödemidir. Akut karaciğer yetmezliğine bağlı HE'de (tip A) nörolojik bozulmanın en önemli etkenlerinden biri olan beyin ödemi, intrakraniyal basınç artışı ile beyin herniasyonuna neden olabilir. Kronik HE'de ise düşük dereceli bir beyin ödemi vardır ancak intrakraniyal basınç artmaz. Akut HE'de sıklıkla sitotoksik ödem olduğuna inanılırken, kronik HE'de düşük dereceli vazojenik ödem vardır. HE'de baskın ödem paterni olarak kan beyin bariyerinin bozulmasına bağlı intravasküler alandan interstisyuma su geçişi ile karakterize salt vazojenik ödemden ya da hiperamonyemiye bağlı hücre içi bozulmuş glukoz oksidasyonu ve enerji temini sonrası membran pompasının sekteye uğramasına bağlı hücrenin

su alıp şişmesi ile karakterize salt bir sitotoksik ödemden bahsetmek doğru değildir. Biri diğerini tetikleyebildiğinden ilerleyen dönemde HE'de mikst tip yani her iki ödemin birlikte görüldüğü paternden bahsetmek yanlış olmaz [6]. Akut HE'de bu olayların difüzyon ağırlıklı (DAG)-görünür difüzyon katsayısı (ADC) görüntülemesindeki karşılıkları ise şöyle olacaktır: Bilateral serebral kortekste özellikle özellikle insula ve singulat korteksi içine alan, derin gri cevher yapılarını da tutan ancak oksipital korteks ile perirolandik korteksin ise korunduğu difüzyon kısıtlılığı (Resim 2). FLAIR sekansa ise bu kortikal yapılarda ödeme bağlı şişme ve sulkuslarda silinme (efasman) görülecektir (Resim 3). Perirolandik sahaların ve oksipital korteksin korunması hipoksik iskemik ensefalopatiden ayrımda önemli bir bulgudur [7, 8].



**Resim 2.** Yirmi sekiz yaşında kadın hasta, karaciğer sirozu zemininde akut HE. İnsula ve singulat kortekste FLAIR sekansa (a) simetrik ödemli görünüme bağlı hiperintensite, DAG ve ADC'de (b, c) difüzyon kısıtlılığı, oksipital korteksin ve başka bir düzlemde geçen DAG'de (d) perirolandik korteksin korunduğuna dikkat ediniz. HE: Hepatik ensefalopati, DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, ADC: Görünür difüzyon katsayısı.



**Resim 3.** Elli bir yaşında erkek hasta, konvülsiyon nedeniyle görüntüleme. MRG'de T2 ve FLAIR'da (a, b) difüz ödem nedeniyle silinen sulkuslar, DAG ve ADC'de (c, d) talamuslarda ve gri-beyaz cevher bileşkelerinde sitotoksik ödeme bağlı difüzyon kısıtlılıkları. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, ADC: Görünür difüzyon katsayısı.

## Kaynaklar

- [1]. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic principles. *Drugs* 2019; 79(Suppl 1): 5-9. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. de Oliveira AM, Paulino MV, Vieira APF, McKinney AM, da Rocha AJ, Dos Santos GT, et al. Imaging patterns of toxic and metabolic brain disorders. *Radiographics* 2019; 39: 1672-95. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy in cirrhosis: pathology and pathophysiology. *Drugs* 2019; 79(Suppl 1): 17-21. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Chavarria L, Cordoba J. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5(Suppl 1): S69-74. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Bjerring PN, Gluud LL, Larsen FS. Cerebral blood flow and metabolism in hepatic encephalopathy-a meta-analysis. *J Clin Exp Hepatol* 2018; 8: 286-93. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Cudalbu C, Taylor-Robinson SD. Brain edema in chronic hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9: 362-82. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Rosario M, McMahon K, Finelli PF. Diffusion-weighted imaging in acute hyperammonemic encephalopathy. *Neurohospitalist* 2013; 3: 125-30. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Reis E, Coolen T, Lolli V. MRI findings in acute hyperammonemic encephalopathy: three cases of different etiologies: teaching point: to recognize MRI findings in acute hyperammonemic encephalopathy. *J Belg Soc Radiol* 2020; 104: 9. [\[CrossRef\]](#)

## Eğitici Noktalar

### Sayfa 1

Hepatik ensefalopati de (HE) bu durumlardan biri olarak akut-kronik karaciğer yetmezliği ve/veya portal-sistemik Şant nedenli ortaya çıkan potansiyel olarak geri donüşlü beyin disfonksiyonu Şeklinde tanımlanabilir.

### Sayfa 1

Hastalarda santral sinir sisteminde en sık “manganez”in sorumlu tutulduğu, nörotoksik ajanların birikimine bağlı olarak ancak nöropsikolojik veya nörofizyolojik testlerle ortaya konulabilecek subklinik değişikliklerden komaya kadar değişen geniş bir yelpazede nöropsikiyatrik bozukluğa dair klinik bulgular mevcuttur.

### Sayfa 2

Buraya kadar anlatılan HE'nin hücrenel patofizyolojik mekanizmalarından özellikle nöronal kayıp ve manganez birikiminin, en sık manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgusunun iki taraflı, simetrik globus pallidus ve substansia nigra T1 hiperintensitesi olacağını tahmin etmek Şaşırtıcı olmamalıdır. Karaciğer transplantasyonu sonrası bu radyolojik değişiklikler azalıp hatta bir yıl gibi bir sürede tamamen kaybolabilir.

### Sayfa 3

Nörotoksik ajanların birikimi, beyinde belli yerlerde oluşturdukları hasarlar ve metabolik değişikliklerden başka HE'nin en sık klinik bulgularından birisi de beyin ödemidir.

### Sayfa 3

Akut HE'de sıklıkla sitotoksik ödem olduğuna inanılırken, kronik HE'de düşük dereceli vazojenik ödem vardır.

### Sayfa 3

Akut HE'de bu olayların difüzyon ağırlıklı (DAG)-görünür difüzyon katsayısı (ADC) görüntüleme-deki karşılıkları ise Şöyle olacaktır: Bilateral serebral kortekste özellikle özellikle insula ve sınıgulat korteksi içine alan, derin gri cevher yapılarını da tutan ancak oksipital korteksi ile perirolandik korteksin ise korunduğu difüzyon kısıtlılığı. FLAIR sekansta ise bu kortikal yapılarda ödeme bağlı Şişme ve sulkuslarda silinme (efasman) görülecektir.

## Çalışma Soruları

1. Hepatik ensefalopati (HE) ile ilgili yanlış ifade aşağıdakilerden hangisidir?
  - a. Subklinik değişikliklerden derin komaya kadar değişen klinik bulgu oluşturabilir.
  - b. En sık MR bulgusu beyinde simetrik beyaz cevher T1 hiperintensitelerdir.
  - c. Hiperamonyemi akut HE'deki semptomlardan sorumludur.
  - d. Beyinde en sık biriken nörotoksik ajan manganezdır.
  - e. Tedavi ile HE'nin MR bulguları gerileyebilir.
2. Hepatik ensefalopatinin, hipoksik iskemik ensefalopatiden ayrımında önemli MR bulgusu hangisidir?
  - a. Difüzyon görüntülerde perirolandik ve oksipital kortekslerin korunduğu yaygın bilateral kortikal sinyal artışı ve ADC'de sinyal kaybı
  - b. Sulkal efasman
  - c. Kortikal difüzyon kısıtlılığı
  - d. Bazal ganglionlarda difüzyon kısıtlılığı
  - e. Talamuslarda difüzyon kısıtlılığı
3. Hepatik ensefalopatinin MRS bulgularından en doğru ifade edilen hangisidir?
  - a. Kolinde artış, NAA'da azalma, laktatta azalma
  - b. Laktat ve myoinozitol artışı
  - c. Kreatinin artışı, kolinde azalma, NAA'da artış
  - d. Glutamat ve glutamin piklerinde artış
  - e. Kolin ve glutamin piklerinde azalma
4. Hepatik ensefalopati (HE) ile ilgili en doğru ifade hangisidir?
  - a. Akut HE'de şiddetli beyin ödeme bağlı intrakraniyal basınç artışı ve herniasyon görülebilir.
  - b. Kronik HE'de yaygın ve şiddetli beyin ödemi vardır.
  - c. Bozulmuş glukoz oksidasyonuna bağlı hücresel şişme ile karakterize vazojenik ödem görülür.
  - d. İnsular ve singulat korteksler birşekilde ödemden korunur.
  - e. Sulkus mesafelerinin genişlemesi MRG'deki klasik ödem bulgusudur.
5. Hepatik ensefalopatinin (HE) MR bulgularından olmayan hangidir?
  - a. Simetrik bazal ganglion T1 hiperintensiteleri
  - b. Perirolandik korteksin derin tabakalarında T2 hiperintensite
  - c. Kortikospinal yollarda simetrik T2 hiperintensite
  - d. DAG'de frontoparyetal ve temporooksipital kortikal parlaklık ve ADC'de sinyal kaybı
  - e. FLAIR sekansta sulkal efasman