

# Klinika i leczenie encefalopatii wątrobowej

## Clinic and treatment of hepatic encephalopathy

Ewa Dutkiewicz<sup>1</sup>, Małgorzata Knaś<sup>2</sup>, Małgorzata Borzym-Kluczyk<sup>2</sup>, Krzysztof Zwierz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Wojewódzki Szpital Zespolony, Oddział Obserwacyjno Zakaźny, Akademia Świętokrzyska, Wydział Nauk o Zdrowiu, Kielce

<sup>2</sup> Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Akademia Medyczna w Białymstoku

**Summary:** Hepatic encephalopathy is a syndrome of psychical and neuromotorical disorders induced by the toxins accumulated in the blood and cerebrospinal fluid caused by the omitting liver by the portal blood. Liver cirrhosis and liver insufficiency, jaundice, and bleeding from the alimentary tract dominate in the clinical picture of hepatic encephalopathy. Disturbances in consciousness, concentration, intellectual functions, memory, personality and feeling, dominate in central nervous system. Treatment of hepatic encephalopathy depends on pathogenesis and consists in removing pathogenetical factors. The main task in the treatment of hepatic encephalopathy is improvement of digestion, normalization of gut flora and preventing constipation. Transjugular intrahepatic porta-caval shunt (TIPS) and liver transplantation are considered as modern treatment of hepatic encephalopathy.

**Słowa kluczowe:** wątroba • encefalopatia wątrobowa • amoniak

**Key words:** liver • hepatic encephalopathy • ammonia

**Adres do korespondencji:** Małgorzata Knaś, Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Akademia Medyczna w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2, 15-230 Białystok, Polska, e-mail: knass@amb.edu.pl

### Wstęp

Encefalopatia (gr. enképhalos = mózg + páthos = cierpienie) wątrobowa (EW) to zespół zaburzeń psychicznych i neuromotorycznych wywołany uszkodzeniem czynności mózgu przez toksyny kumulujące się we krwi, w wyniku wyłączenia mechanizmów detoksykacyjnych wątroby [1].

Prawdopodobieństwo wystąpienia EW nie zależy od płci, natomiast jest wprost proporcjonalne do stopnia zaawansowania marskości wątroby w/g Child Pugh. EW występuje w 100% przypadków ostrej piorunującej niewydolności wątroby i u 50% przewlekłe chorych, czekających na transplantację wątroby. Występowanie EW u pacjentów do ok. 50 roku życia koreluje ze wzrostem zachorowań na piorunujące zapalenie wątroby, natomiast po ok. 50 roku życia koreluje z częstością występowania marskości wątroby [2].

### Patogeneza encefalopatii wątrobowej

Najważniejszymi czynnikami patogenetycznymi EW są ciężkie uszkodzenia komórek wątrobowych (hepatocytów), które przestają prawidłowo metabolizować toksyny powstające w organizmie w przebiegu rozmaitych procesów biochemicznych, oraz wewnątrz- lub zewnątrz wątrobowe przecie-

kanie krwi z żyły wrotnej do krążenia układowego (Zespół Bud-Chiari). Po uszkodzeniu komórek wątrobowych lub przeciekaniu krwi obok wątroby, substancje toksyczne transportowane z krwią żyły wrotnej, omijają filtr metaboliczny w postaci wątroby i dostają się do mózgu, gdzie powodują zaburzenia metaboliczne doprowadzające do rozwoju encefalopatii [1].

EW może wywoływać nadmierne stężenie we krwi dochodzącej do mózgu, jednej lub kilku, następujących substancji: amoniaku, metioniny, merkaptanów, krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych; zmniejszenie stężenia aminokwasów alifatycznych tj. leucyny, izoleucyny, waliny, i zwiększenie aminokwasów aromatycznych tj. fenyloalaniny, tyrozyny, tryptofanu i metioniny [3]. Encefalopatię w postaci zaburzeń ze strony OUN przypominających objawy choroby Parkinsona, mogą powodować fałszywe neuroprzebieżniki (np. oktopamina), które zajmują miejsce prawdziwych przebieżników nerwowych, jakimi są noradrenalina i dopamina. Do pojawieniu się w mózgu fałszywych neuroprzebieżników, może dochodzić wtedy, kiedy powstaną one w jelicie pod wpływem bakterii, i nie są metabolizowane przez wątrobę. Wiele obserwacji sugeruje, że zaburzenia świadomości w EW mogą być związane z podwyższonym stężeniem kwasu gamma-aminomasłowego GABA produkowanego w jelicie [4]. U pacjentów ze stabil-

**Tabela 1.** Czynniki wywołujące encefalopatię wątrobową.

Zwiększone obciążenie azotem	Krwawienia z przewodu pokarmowego, nadmierna podaż białka, mocznica, zaparcia.
Zaburzenia równowagi elektrolitowej i metabolicznej	Hipokaliemia, zasadowica, hipoksja, hiponatriemia
Leki	Narkotyki, leki uspokajające, leki moczopędne
Inne przyczyny	Zakażenia, zabiegi chirurgiczne, nakładająca się ostra choroba wątroby, postępująca choroba wątroby

ną marskością wątroby, EW pojawia się często w następstwie zadziałania czynnika wywołującego Tabela 1 [5].

Encefalopatia wątrobowa uwarunkowana genetycznie (dziedziczona autosomalnie, recesywnie), może być spowodowana niedoborem enzymów cyklu mocznikowego, najczęściej transkarbamylazy ornitynowej. U niemowląt z niedoborem enzymów cyklu mocznikowego, po spożyciu mleka lub innych substancji białkowych, rozwija się ciężka encefalopatia, ze znacznie podwyższonym poziomem amoniaku we krwi [4].

Objawy encefalopatii obserwujemy także w przebiegu zespołu Reye'a (który występuje u dzieci do 15 roku życia), po przebyciu ciężkich infekcji wirusowych leczonych salicylanami. Prawdopodobną jest predyspozycja genetyczna dla rozwoju choroby, tym bardziej że opisano przypadki rodzinnego występowania [6].

### Obraz kliniczny encefalopatii wątrobowej

Ze strony układu pokarmowego, w obrazie klinicznym encefalopatii wątrobowej, dominują objawy marskości i/lub niewydolności wątroby, najczęściej żółtaczka, wodobrzusze, krwawienia z przewodu pokarmowego. Ze strony centralnego układu nerwowego, na obraz encefalopatii składają się: zaburzenia świadomości o różnym nasileniu (od dyskretnych zaburzeń orientacji do śpiączki włącznie), zaburzenia koncentracji, funkcji intelektualnych, pamięci, osobowości i nastroju. Postępujące otępienie jest częstym objawem towarzyszącym uszkodzeniu wątroby. Do najwcześniejszych prognostycznych objawów EW należą dysfunkcje dobowego rytmu snu i czuwania tj. bezsenność nocą i senność w ciągu dnia. W ciężkich przypadkach EW może dojść do śpiączki i zgonu. W badaniu neurologicznym pacjentów z EW, stwierdza się zaburzenia koordynacji mięśniowej, drżenie grubofaliste, wzmoczenie odruchów, nierzadko objaw Babińskiego, drgawki oraz objawy pozapiramidowe. Drżenie grubofaliste o charakterze trzępotania (flapping tremor, asterixis) to rytmiczne, asymetryczne opadanie dłoni w trakcie próby utrzymania jej w jednej pozycji.

Zaawansowanie encefalopatii określamy w/g skali West-Haven, która wyróżnia 5 stopni ciężkości (od 0 do 4) [3]. Skala West-Haven jest sporządzana przy pomocy indeksu PSE uwzględniającego: stopień nasilenia zaburzeń psychicznych, stopień nasilenia drżenia grubofalistego, czas wykonywania testu łączenia liczb, częstość występowania fal wolnych w za-

pisie EEG i poziom amoniaku we krwi tętniczej, wyskalowanych od 0 do 4 [7]. W encefalopatii wyskalowano również zaburzenia neurologiczne i psychiczne (Tabela 2)

### Rodzaje encefalopatii

Na podstawie obrazu klinicznego i patogenezy można wyróżnić encefalopatię subkliniczną, ostrą i przewlekłą lub wrotną.

#### Subkliniczna EW

Subkliniczna EW (subclinical hepatic encephalopathy) jest schorzeniem, które występuje u chorych z marskością wątroby, bez względu na jej etiologię. Pacjenci wykazują subtelne zaburzenia funkcji poznawczych tj. percepcji wzrokowo-przestrzennej, uwagi, koncentracji, zdolności konstrukcyjnych. Ogromne implikacje ma fakt wydłużenia czasu reakcji. W praktyce jest ona zbyt rzadko rozpoznawana [8].

#### Ostra EW

Ostra EW (acute hepatic encephalopathy) jest wynikiem gwałtownej dekomensacji funkcji wątroby u chorych z marskością wątroby lub w przebiegu piorunującej niewydolności wątroby, u chorych uprzednio zdrowych. W tej postaci encefalopatii obserwuje się szybki postęp do głębokiej śpiączki, drgawek i sztywności odmóżdzeniowej. W późniejszym okresie dochodzi do obrzęku mózgu z wysoką śmiertelnością [9]. Ostra encefalopatia wątrobowa występuje w przebiegu ciężkich wirusowych zapaleń wątroby głównie B [4] oraz ciężkich uszkodzeń wątroby, spowodowanych lekami i substancjami toksycznymi. Silne działanie toksyczne leków może być związane z ich przedawkowaniem np. paracetamolu lub bezpośrednią hepatotoksycznością np. ammanityna przy zatruciu muchomorem sromotnikowym, czy czterochlorek węgla, bądź reakcją nadwrażliwości np. halotan [10].

#### Przewlekła EW

Przewlekła EW czyli wrotna (portal systemic encephalopathy) występuje u pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby z nadciśnieniem wrotnym, jak również u chorych po operacyjnym zmniejszeniu ciśnienia w dorzeczu żyły wrotnej poprzez połączenia wrotno-układowe (TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunt). W obrazie klinicznym obserwuje się zaburzenia świadomości, zachowania, orientacji. W zapisie EEG wolne fale o podwyższonej amplitudzie a w badaniach laboratoryjnych występuje podwyższony poziom amoniaku we krwi [3].

Wyróżnia się również postać encefalopatii pseudo wrotnej, która podobnie jak wrotna dotyczy pacjentów z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym, a jest powodowana oddziaływaniem na OUN różnego rodzaju czynników pochodzenia nie azotowego i nie powstających w jelitach np.: alkoholu, leków, substancji toksycznych. Czynniki wywołujące pseudo wrotną EW często mogą być oznaczane we krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym. Zwykle u chorych z pseudo wrotną EW występuje prawidłowe stężenie amoniaku we krwi [4].

### Leczenie

Racjonalne leczenie EW polega na usunięciu czynników wywołujących zestawionych w Tabeli 1. Zasadniczym celem le-



**Tabela 2.** Zaburzenia psychiczne i neurologiczne w encefalopatii wątrobowej.

Stopień	Zaburzenia świadomości	Funkcje intelektualne	Zmiany osobowości	Zaburzenia nerwowo-mięśniowe
0	Bez odchyień	Bez odchyień	Bez odchyień	Bez odchyień
I	Bezsennaść lub sennaść, odwrócenie rytmu dobowego, wydłużenie czasu reakcji	Nieznaczne upośledzenie zdolności liczenia i koncentracji	Podwyższenie lub obniżenie nastroju, słowotok, rozdrażnienie	Drżenie metaboliczne, zaburzenia koordynacji mięśniowej, pisma, drżenie grubofaliste
II	Letarg, zaburzenia orientacji	Brak zdolności określenia czasu, znaczne upośledzenie zdolności liczenia, zaburzenia pamięci wstecznej	Odhamowanie zmiany osobowości, lęk lub apatia, nieadekwatne zachowanie	Zamazana mowa, osłabienie odruchów, ataksja
III	Patologiczna sennaść, splątanie, początki stuporu	Brak zdolności określenia miejsca, niezdolność liczenia	Urojenia, złość, gniew	Wygórowanie odruchów, oczopląs, odruch Babińskiego, drgawki kloniczne, wzmożone napięcie mięśniowe
IV	Stupor, śpiączka	Utrata świadomości, całkowity brak funkcji intelektualnych	brak	Rozszerzenie źrenic, pozycja odmóżdzeniowa

czenia jest poprawa trawienia, normalizacja bakteryjnej flory jelitowej oraz zapobieganie zaparciom.

Zapobieganie hiperamonemii, polega na zmniejszenie produkcji amoniaku w jelitach przez podawaniu nie wchłaniających się dwucukrów np. laktulozy. W jelicie grubym laktuloza jest hydrolizowana przez bakterie beztlenowe do galaktozy i fruktozy, z których powstają kwasy octowy i mlekowy obniżające pH treści jelitowej. Poprzez obniżenie pH i hamowanie procesów gnilnych w świetle okrężnicy, dwucukry zmniejszają wytwarzanie i wtórne wchłanianie związków amonowych, bowiem obniżenie pH sprzyja przemianie amoniaku w słabo wchłaniany jon amonowy. Dwucukry wykazują działanie przeczyszczające, przez co skracają czas zalegania mas kałowych i zmniejszają wchłanianie amoniaku. W ostrej EW 50% roztwór laktulozy podaje się doustnie lub przez sondę do żołądka, w ilości ok. 45 ml co 4 godziny, aż do pojawienia się wypróżnienia. Następnie dawkę zmniejsza się do 15–30ml laktulozy podawanej co 8–12godzin, aby uzyskać 3 wypróżnienia/dobę. W śpiączce 100ml laktulozy podaje się przez zgłębnik i 20% roztwór we wlewie jelitowym. Podczas leczenia laktulozą mogą wystąpić wzdęcia, bóle kolkowe brzucha i zaburzenia elektrolitowe. Należy podkreślić fakt, że laktuloza nie ma wpływu na ograniczenie pozajelitowego powstawania amoniaku, nie wpływa na przemianę amoniaku do mocznika w cyklu mocznikowym zachodzącym w hepatocytach i nie poprawia funkcji detoksykacyjnej wątroby.

Inną metodą zapobiegającą hiperamonemii jest płukanie jelit, które umożliwia zredukowanie ilości bakterii, amoniaku i innych substancji neurotoksycznych. Wlewy czyszczące stosuje się przez zgłębnik w ilości 1–2 litry płynu z laktulozą (30–40 ml 50% /L) lub 10–20 g /L siarczanu magnezu [11].

Ograniczenie ilości bakterii tworzących amoniak w jelicie, uzyskujemy poprzez podawanie nie wchłaniających się anty-

biotyków takich jak neomycyna (2–4 g/d) czy norfloksacyna (400 mg/d). Działanie antybiotyków polega na zahamowaniu rozwoju bakterii wytwarzających ureazę, która rozkłada mocznik do amoniaku i dwutlenku węgla [12].

Jako leczenie wspomagające można podawać enzymy trzustkowe, które poprawiają trawienie białek i węglowodanów, przez co zapobiegają powstawaniu produktów neurotoksycznych. Istnieją doniesienia o pozytywnej roli eradykacji *Helicobacter pylori*, która wytwarza ureazę i zwiększa jelitową produkcję amoniaku.

Hiperamonemię jelitową spowodowaną krwotokami z żyłek przełyku do przewodu pokarmowego, zwalczamy poprzez wczesną obliterację żyłek [13] lub gumkowanie [14]. Po krwotoku, celem oczyszczenia przewodu pokarmowego, zaleca się wlewy dojelitowe 300 ml laktulozy na 1 litr wody, aż do zaniku krwi w stolcu.

U chorych z nawracającymi zaostrzeniami EW zasadne jest krótkotrwałe ograniczenie ilości spożywanego białka w diecie do 0,2–0,5 g/kg zwykle ok. 20 g/dobę. Zaleca się również zastąpienie białka zwierzęcego białkiem roślinnym i nabiałem, co zmniejsza ilość aminokwasów aromatycznych i metioniny. Należy podawać witaminy i mikroelementy, zwłaszcza cynk, który jest koenzymem enzymów cyklu mocznikowego w wątrobie [15].

### Leczenie wzrostu pozajelitowej produkcji amoniaku

Poza przewodem pokarmowym amoniak powstaje w mięśniach oraz nerkach. Zwiększoną pozajelitową produkcję amoniaku powodują infekcje, nasilony katabolizm białek i krwawienia wewnętrzne (np. pourazowe). W każdym przypadku wybór metody leczenia musi być związany z przyczyną, którą należy wyeliminować i mechanizmem doprowadzającym

do rozwoju EW. Zwiększony katabolizm białek wymaga prawidłowego odżywiania i podawania aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach lub ich ketoanalogów. W przypadku infekcji konieczna jest skuteczna antybiotykoterapia, a w krwawieniach interwencja chirurgiczna.

W przypadku wzrostu pozajelitowej produkcji amoniaku celowe jest podawanie asparaginianu ornityny, który stymuluje produkcję mocznika oraz wiązanie amoniaku przez glutaminian, w dawkach od 20–40 g w zaawansowanym stadium encefalopatii i od 5–18 g/dobę w mniej nasilonych stadiach EW. Proces ten zachodzi w mięśniach, nerkach oraz tkance mózgowej [12].

### Upośledzona detoksykacja amoniaku w wątrobie

W wątrobie zachodzi przekształcanie amoniaku do mocznika, który jest wydalany przez nerki z moczem. Częściowe wiązanie amoniaku zachodzi w hepatocytach okołozylnych i polega na przyłączeniu cząsteczki amoniaku do alfa-ketoglutaranu i powstaniu glutaminianu. Po przyłączeniu do glutaminianu kolejnej cząsteczki amoniaku powstaje glutamina, która przechodzi do hepatocytów okołowrotnych w których zachodzi ostateczne wiązanie amoniaku w cyklu

mocznikowym. W celu intensyfikacji cyklu mocznikowego, a co za tym idzie nasilenia wiązania amoniaku podaje się chorym aminokwasy biorące udział w tym cyklu. Najczęściej stosuje się argininę oraz asparaginian ornityny. Ornityna jest składnikiem cyklu mocznikowego i wpływa na wiązanie we krwi amoniaku z alfa -ketoglutaranem [16].

W ostatnich latach w wysoko specjalistycznych ośrodkach, wprowadzono do terapii EW metody pozaustrojowego oczyszczania krwi z substancji toksycznych. Nie potwierdzono natomiast skuteczności hemoperfuzji z węglem aktywnym, plazmaferezy i transfuzji wymiennej [17], natomiast doniesiono o przydatności wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotniczego [18] i transplantacji wątroby [19].

### Podsumowanie

Należy stwierdzić, że nie znany jest udział poszczególnych neurotoksyn, prawdziwych i fałszywych neurotransmiterów i neuromodulatorów w patogenezie EW. Objawy kliniczne EW zależą od tego czy krew wrotna omija całą wątrobę, czy tylko hepatocyty i dotyczą głównie przewodu pokarmowego oraz CUN. Leczenie EW polega głównie na zmniejszeniu rozpadu białek w jelicie i poprawie funkcji wątroby, z transplantacją włącznie.

### Piśmiennictwo:

1. Knaś M, Dutkiewicz E, Borzym-Kluczyk M i wsp: Biochemiczne podstawy encefalopatii wątrobowej. *Med Sci Rev Hepatologia*, 2007; 99–103
2. Chapman RW, Forman D, Peto R i wsp: Liver transplantation for acute liver failure. *Lancet*, 1990; 335: 32–35
3. Conn HO: Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies. *Medi-Ed Press*, Bloomington, Illinois, 1994; 13–26
4. Migdalski P: Encefalopatia wątrobowa – poglądy etiopatogenetyczne. *Hepatologia Polska*, 1997; 4: 31
5. Mas A: Hepatic Encephalopathy. In: *Pathophysiology to Treatment. Digestion*, 2006; 73: 86–93
6. Fromenty B, Berson A, Pessayre D: Microvesicular steatitis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation. *J Hepatology*, 1997; 22(1): 13
7. Butterworth RF: Complications of cirrhosis hepatis. *Hepatic Encephalopathy. J Hepatol*, 2000; 32: 171–80
8. Migdalski P, Juszczyk J: Zaburzenia psychomotoryczne i encefalopatia utajona u chorych na wyrównaną marskość wątroby. *Polska Medycyna Rodzinna*, 2003
9. Cordoba J, Blei AT: Brain edema et hepatic encephalopathy. *Sem Liver Dis*, 1996; 20: 46–55
10. Lee W: M Acute liver failure in the United States. *Sem Liver Dis*, 2003; 23(3): 217–26
11. Harold G i wsp: *Medycyna wewnętrzna*, PZWL, 1994; 512–14
12. Kircheis G, Haussinger D: Management of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002; 17
13. Paluszkiwicz R, Małkowski P, Wróblewski T: Endoscopic sclerotherapy and TIPS in the experience of the centre commencing liver transplantation. 8<sup>th</sup> World Congres of the International Gastro-Surgical Club, Monduzzi Editore. Bologna, 939–42
14. Sarin SK, Lamba GS, Kumar M i wsp: Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of varices bleeding. *N Engl J Med*, 1999; 340: 988–93
15. Souheil Abou AZ, Reno V: Encefalopatia wątrobowa. *Medycyna po Dyplomie*, 2001; 10(7)
16. Ferenci P, Muller Ch: *Hepatic encephalopathy: treatment – Evidence Based Gastroenterology and Hepatology*, wyd. BMJ Books
17. Gładysz A, Pazgan-Simon M: Fizjopatologia ostrej niewydolności wątroby i encefalopatii wątrobowej. *Rozpoznawanie i leczenie. Med Sci Rev Hepatologia*, 2005
18. Wróblewski T, Rowiński O, Grzelak I i wsp: Wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-czyczne (TIPS) – pomost do transplantacji wątroby. *Med Sci Rev Hepatologia*, 2004; 108–12
19. Habior A, Rawa T, Krawczyk M i wsp: Transplantacja wątroby – ocena zapotrzebowania, wskazania i zasady kwalifikacji. *Med Sci Rev Hepatologia*, 2002; 85–90

