

NOVIJE TEORIJE PATOGENEZE HEPATIČNE ENCEFALOPATIJE KOD VIRUSNE INFEKCIJE IZAZVANE HEPATITISOM C

Lidija Popović Dragonjić^{1,2}, Dane Krtinić¹, Ivan Dragonjić³

Hepatička encefalopatija je potencijalno reverzibilan ili progresivan, neuropsihijatrijski sindrom okarakterisan promenama u kognitivnoj funkciji, izmeni ponašanja i ličnosti, kao i prolaznim neurološkim simptomima i karakterističnim elektroencefalografskim šemama, udruženim sa akutnom i hroničnom insuficijencijom jetre. Već duže vreme postoje kontroverze u vezi sa poreklom toksina odgovornog za izmenu mentalnog stanja. Danas je utvrđeno da su za nastanak hepatičke encefalopatije odgovorne periferne multiorganske izmene (intestinalne promene, abnormalnosti portno-sistemske cirkulacije, insuficijencija jetre, gubitak mišićnog tkiva), izmene u moždanoj intracelularnoj komunikaciji (osmotske promene, abnormalnosti astrocita i aksonske komunikacije, promene moždane perfuzije), kao i amonijak, endogeni benzodiazepini, gama amino buterna kiselina, derivati metionina i lažni neurotransmiteri. Pomenuti metabolički faktori koji doprinose nastanku hepatičke encefalopatije međusobno se ne isključuju, a multipli faktori mogu postojati u isto vreme. *Acta Medica Medianae* 2012;52(2):51-55.

Ključne reči: hepatička encefalopatija, patogeneza

Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Srbija¹
Klinika za infektivne bolesti, Klinički centar Niš, Srbija²
PharmaSwiss Beograd, Filijala Niš, Niš, Srbija³

Contact: Lidija Popović Dragonjić
Klinika za infektivne bolesti, Klinički centar Niš
Bulevar dr Zorana Đinđića 48, 18000 Niš, Srbija
E-mail: lidija_popovic2003@yahoo.com

Uvod

Hepatička encefalopatija (HE) je potencijalno reverzibilan, ili progresivan, neuropsihijatrijski sindrom okarakterisan promenama u kognitivnoj funkciji, izmeni ponašanja i ličnosti, kao i prolaznim neurološkim simptomima i karakterističnim elektroencefalografskim šemama udruženim sa akutnom i hroničnom insuficijencijom jetre (1, 2).

Hepatička encefalopatija je česta komplikacija ciroze koja se često posmatra u sklopu ozbiljne insuficijencije jetre. Karakteristično se javlja u toku razvoja akutne encefalopatije sa naglim padom nivoa svesti, manifestujući se kao konfuzija ili koma. Precipitirajući faktor često može biti identifikovan. Terapija ovakve epizode je zato i usmerena ka korekciji precipitirajućeg faktora. Jednom kad precipitirajuće stanje bude rešeno, encefalopatija takođe nestaje, a pacijent se oporavlja do prethodnog stanja. Ipak, kod pacijenata sa niskom rezervom hepatičke funkcije, HE može da postane hronično stanje. Niska rezerva predisponira pacijenta na razvoj spontane HE. Obično postoji precipitirajući faktor, pa bi se tokom dijagnostike i terapije ovi aspekti trebalo razmotriti (3,4).

Akutna HE je često poremećaj koji prati fulminantni hepatitis odnosno fulminantno popuštanje jetre. Javlja se najčešće u toku prve dve

do osam nedelja od pojave bolesti (pre svega, misli se na znake ikterusa, ali i ostale simptome). Po definiciji, fulminantni hepatitis je obavezno praćen HE (5).

Hronična encefalopatija može da se manifestuje kao učestala epizoda akutne encefalopatije (hronična rekurentna encefalopatija) ili kao trajna neurološka manifestacija (hronična perzistentna encefalopatija). Razlikovanje ova dva oblika je subjektivnog karaktera i ogleda se u isticanju neuroloških manifestacija (6).

Patogeneza hepatičke encefalopatije

Već duže vreme postoje kontroverze u vezi porekla toksina odgovornog za izmenu mentalnog stanja. Danas je utvrđeno da postoje periferne multiorganske izmene, kao i izmene u moždanoj intracelularnoj komunikaciji, zbog promena u astrocitima. Vodile su se debate o ulozi amonijaka, sinergističkih toksina, gama aminobuterne kiseline (GABA) ili endogenih benzodiazepina u nastanku HE (4).

Periferne promene

A. Intestinalne

Postoji kontroverza u vezi učešća *Helicobacter pylori*, koji proizvodi amonijak u želucu, u patogenezi hepatičke encefalopatije. Neke studije su pokazale visoku prevalencu infekcije kod pacijenata sa HE u alkoholnom hepatitisu, kao i kod onih sa cirozom ili hroničnom encefalopatijom. Ipak, eradicacija *H.pylori* ne interferira sa nivoima amonijaka u ovoj grupi pacijenata, i doprinos nastanku HE je zato minimalan (7,8).

B. Portno-sistemska komunikacija

Pokazano je da se neke urođene abnormalnosti koje uzrokuju portno-sistemske šantove kod dece manifestuju epizodama HE, čak i bez prethodno postojeće bolesti jetre. Takođe, pacijenti sa cirozom i portalno-sistemske šantovima razvijaju encefalopatiju lakše nego pacijenti bez šantova (2).

C. Insuficijencija jetre

Mnoge studije tvrde da je insuficijencija jetre glavni uzrok nastanka HE, proizišle iz smanjenog funkcionalnog kapaciteta koji smanjuje detoksikaciju amonijaka, što vodi porastu njegovog nivoa u plazmi, te nastaju kliničke manifestacije kod ovih pacijenata. Stepem oštećenja funkcije CNS-a koreliše sa stepenom oštećenja funkcije jetre (9).

D. Mišićno tkivo

Smanjenje mišićne mase kod cirotičnih pacijenata može biti predispozicija za nastanak HE. Gubitak mišića ne objašnjava se samo prisustvom bolesti jetre i nutricionalnog statusa pacijenta, već i porastu nivoa nekih citokina kao što su faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α), koji aktivira transkripcione faktore kao NK- α , što rezultuje smanjenom sintezom miozina. Potrošnja mišića udružena je sa nižim metaboličkim kapacitetom detoksikacije amonijaka i glutamina, i nastanku HE (10,11).

Moždane promene

A. Osmotske promene

Neke studije pokazale su da postoje osmotske promene kod pacijenata sa edemom mozga i insuficijencijom jetre. S jedne strane, mozak razvija edem, povišavajući intracerebralni pritisak i može doći do uklještenja i smrti (9). Glutamin proizveden zbog detoksikacije amonijaka u astrocitima smatra se organskom osmolarnom supstancom koja može proizvesti edem u astrocitima. Primećeno je da vodeni kanal aquaporin-4 uvodi vodu u ćeliju. Postoji dokaz da se mozak adaptira promenama tokom hronične bolesti jetre. Direktna i indirektna determinacija organskih osmolara pomoću spektroskopije sagledavanjem rezonancom kod ljudi pokazala je gubitak mioinozitola, taurina i gliceril-fosfolina, koji su osmolari koje koriste astrociti u regulisanju intraćelijske osmolarnosti (3, 12, 13).

B. Aksonska komunikacija

Takođe postoji dokaz bitne uloge astrocita u održanju normalne funkcije neurona. Ćelije Alhajmera tip 2 (astrociti) mogu pokazivati neke abnormalnosti: smanjenu aktivnost neurotransmitera (glutamat), povećanu ekspresiju benzodiazepinskih receptora i povišenu aktivnost monoamino oksidaze (MAO). Kao rezultat postoje promene u metaboličkoj komunikaciji među astrocitima i ostalim ćelijama. Na primer, astrociti sintetišu neurosteroidne koji aktiviraju GABA receptore i endogene benzodiazepinske receptore. U mozgu nema ciklusa stvaranja ureje, pa se amonijak uklanja tako što glutamin sintetaza u reakciji glutamata sa amonijakom stvara glutamin. Sa viškom amonijaka, logično, postoji i višak glutamina (3, 13).

zepinskih receptora i povišenu aktivnost monoamino oksidaze (MAO). Kao rezultat postoje promene u metaboličkoj komunikaciji među astrocitima i ostalim ćelijama. Na primer, astrociti sintetišu neurosteroidne koji aktiviraju GABA receptore i endogene benzodiazepinske receptore. U mozgu nema ciklusa stvaranja ureje, pa se amonijak uklanja tako što glutamin sintetaza u reakciji glutamata sa amonijakom stvara glutamin. Sa viškom amonijaka, logično, postoji i višak glutamina (3, 13).

C. Prokrvljenost mozga i endotelijalna komunikacija sa astrocitima

Pacijenti sa HE imaju fluktuacije u moždanoj perfuziji. Neki eksperimentalni modeli pokazali su povećanu moždanu perfuziju u prisustvu visokih nivoa amonijaka. To može biti aktivisano intracerebralnim signalima generisanim posle sinteze glutamina u astrocitima. Hipotermija i edem mozga imaju važnu ulogu u nastanku niže moždane perfuzije. Cirotični pacijenti imaju smanjen protok krvi kroz mozak, verovatno zbog periferne vazodilatacije. Ove promene mogu da budu uzrok smanjene metaboličke aktivnosti (3, 13).

D. Ostale hipoteze:

- Amonijak

Amonijak je osnovni element u patogenezi HE. Posle detoksikacije amonijaka od strane astrocita javljaju se neke neurohemijske promene. Postoji mnogo faktora koji međusobno reaguju sa amonijakom, uključujući promene u astrocitima (hiponatremija, povišeni citokini, promene u ligandima astrocita), te proizvode anatomski supstrat i neurohemijski sinergizam koji povećava mogućnost za nastanak HE. Ipak, nivoi amonijaka ne koreliraju sa težinom encefalopatije. Nivo glutamina i alfa-ketoglutarata u likvoru korelišu sa stepenom HE. Osnovni mehanizmi dejstva amonijaka su sledeći: direktno dejstvo - na ćelijsku membranu neurona (inhibicija Na⁺ i K⁺ ATP-aze) ili postsinaptičkom inhibicijom (blokadom hloridne pumpe) i indirektno dejstvo - remećenjem glutamatske neurotransmisije narušava funkciju neurona (glutamat je značajan ekscitatorni neurotransmiter) (14).

Glavni izvor amonijaka je crevni trakt. On se stvara pod dejstvom bakterijske proteaze, ureaze i amino oksidaze na crevni sadržaj, kao i hidrolizom glutamina. Pod normalnim okolnostima, većina amonijaka dospeva portnim krvotokom u jetru, metabolisana je u hepatocitima i ostaje ga malo u sistemske cirkulaciji. Međutim kada je razorena ili disfunkcionalna većina hepatocita (fulminantni hepatitis i ostala oboljenja jetre), amonijak iz creva prolazi kroz jetru nemetabolisan, pa putem sistemske cirkulacije prolazi do CNS-a (14).

Hiperamonijemija sama po sebi udružena je sa padom ekscitacije neurotransmisije. Intoksi-

kacija amonijakom dovodi do hiperkinetičkog prekonvulzivnog stanja, što ne odgovara HE, gde raste neuralna inhibicija a ne ekscitacija (14).

- Endogeni benzodiazepini i GABA

Uloga ovih supstanci u promeni GABA-posredovane tj. GABA-ergičke neurotransmisije nije dobro razjašnjena. Neke studije sa flumazenilom nemaju značajne rezultate; takođe, amonijak može da aktivira GABA-ergičke puteve sintezom neurosteroida u astrocitima, kao što je već pomenuto (10).

Gama-aminobuterna kiselina je najznačajniji inhibitor neurotransmisije. Sintetiše se iz glutamata pomoću glutamat dehidrogenaze u presinaptičkim neuronima i stornira u vezikule. Oslobođanjem iz pukotina sinapsi neurona GABA se vezuje za specifične GABA receptore u postsinaptičkoj membrani. Ovaj receptor je takođe i deo većeg receptorskog kompleksa, značajnog za vezivanje benzodijazepina i barbiturata. Vezivanjem bilo GABA bilo benzodijazepina otvara se kanal za hloride, te njihovim prilivom hiperpolarise se postsinaptička membrana i nastaje neuroinhibicija. Prema tome, porast GABA-posredovane neurotransmisije, praćen je smanjenjem motorne funkcije i svesti, dvema kardinalnim manifestacijama HE (10).

Gama-aminobuterna kiselina se sintetiše pomoću bakterija u crevima i putem portne vene dospeva u jetru, gde metaboliše. U oboljenjima jetre i portnosistemskim šantovima, GABA prolazi kroz sistemsku cirkulaciju nemetabolisana. Ipak, kao što je i slučaj sa amonijakom, nivo GABA u serumu bolesnika i stepen HE nisu uvek u korelaciji. Mada, istraživanja usmerena na pomenuti receptorski kompleks, ukazuju na korelaciju benzodijazepinske aktivnosti u plazmi i težine HE (10).

- Derivati metionina

Za merkaptane, derivate intestinalnog metabolizma metionina, se smatralo da izazivaju HE. Mada, skorašnje studije sa metanefiolom, visokotoksičnim merkaptanom, govore da ne učestvuju u patogenezi HE (15).

- Lažni neurotransmiteri

Moždana neurotransmisija se normalno odvija posredstvom dopamina i kateholamina, a mogu je inhibisati amini. Ti amini se stvaraju bilo dejstvom bakterija iz kolona bilo izmenjenim cerebralnim metabolizmom prekursora (15).

Pad nivoa razgranato-lančanih aminokiselina (valin, leucin, izoleucin; pad nastaje zahvaljujući porastu njihovog metabolizma van jetre) može favorizovati ulaz aromatičnih aminokiselina (tirozina, fenilalanina, triptofana; nastalih poremećenom dezaminacijom u jetri) u mozak, koje su

prekursori lažnih neurotransmitera koji povišavaju sintezu glutamina. Aromatična aminokiselina lakše prolaze kroz izmenjenu krvno-moždanu barijeru u promenjenoj ravnoteži njihovih koncentracija. Porast nivoa fenilalanina u mozgu inhibira stvaranje dopamina, i stvaranje lažnih neurotransmitera kao što su feniletanolamin i oktopamin. Kliničko iskustvo sa razgranato-lančanim aminokiselinama je od velikog značaja jer je moguće da aminokiseline imaju direktan efekat u mišićima, povećavajući detoksikaciju amonijaka. Ostali putevi transmisije uključeni u nastanak HE su: serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-NT), opijati i kateholamini. Serotonin je zastupljen u kontroli kortikalnog buđenja, ciklusu spavanje/budno stanje, i uopšte, stanju svesti. Serotonin nastaje iz triptofana, a prekursor triptofana je jedna aromatična aminokiselina čiji nivo raste u plazmi, likvoru i mozgu bolesnika sa HE, pa postoji mogućnost povećane sinteze serotonina u HE (7).

Drugi dodatni faktori koji favorizuju nastanak epizoda rekurentne HE su nutritivni status, naročito kod alkoholičara koji imaju deficit vitamina i mikronutrijenata. Jedan takav primer je deficit cinka, koji je kofaktor u ciklusu ureje. Suplementacija cinkom, koristeći dozu od 600 mg na dan, razmatrana je u encefalopatiji ali nije pokazala dodatni benefit. Ipak, čini se razumnim meriti plazmatske nivoe cinka i dodati suplemente cinka kad su nivoi niski. Dugo skoro razmatrano pitanje je kolonizacija želuca *H.pylori*, mikroorganizmom koji proizvodi ureazu. Eradicacija *H.pylori* može da bude od koristi u drugim bolestima, ali ne povezuje se sa nižim nivoom amonijaka ili poboljšanjem u HE (7).

Hepatička encefalopatija je rezultat kombinacije hepatocelularne insuficijencije (insuficijencije jetre), akumulacije toksina i uspostavljanja portno-sistemskog šanta. Glavni precipitirajući faktor (a da nije specifičan uzrok) je promenjen nivo plazmatskog amonijaka. Patogenetski mehanizam uključuje produkciju lažnih neurotransmitera, olakšanu senzibilnost neurona pomoću gama aminobuterne kiseline (GABA), povišenje plazmatskog nivoa endogenih benzodiazepina, smanjenu aktivnost enzima ciklusa ureje posledično zbog deficita cinka, i konačno, deponovanje mangana u bazalnim ganglijama (15).

Ukoliko je uzrok HE fulminantni hepatitis, onda su i sva njegova prateća stanja i komplikacije (edem mozga, koagulopatije, hipoglikemija, elektrolitni i acido-bazni poremećaj, insuficijencija bubrega, hemodinamske promene, respiratorne komplikacije, akutni pankreatitis, infekcije), bitni faktori u razvoju HE (15, 16).

Zaključak

Pomenuti metabolički faktori koji doprinose nastanku hepatičke encefalopatije se međusobno ne isključuju i multipli faktori mogu postojati u isto vreme.

Literatura

1. Alturi DK, Prakash R, Mullen KD. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of hepatic encephalopathy. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2011; 1(2): 77-86. [[CrossRef](#)]
2. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. 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(3): 716-21. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies. *J Hepatol* 2003; 39(2): 278-85. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Blei AT, Córdoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(7): 1968-76. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Bokemeyer M, Ding X-Q, Goldbecker A, Raab P, Heeren M, Arvanitis D, et al. Evidence for neuro inflammation and neuroprotection in HCV infection-associated encephalopathy. *Gut* 2011; 60(3): 370-7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Sanchez-Munoz D, Pineda JA, Diaz F, Giron JA, Montero JL, de la Torre J, et al. Hepatic encephalopathy is more frequent, severe and shortens the survival in HCV/HIV-related cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2005; 42(Suppl 2): 85-6. [[CrossRef](#)]
7. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004; 41(1): 38-43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Dasani B, Sigal S, Lieber C. Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: the role of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(5): 726-31. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007; 46(6): 1844-52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Goral V, Atayan Y, Kaplan A. The relation between pathogenesis of liver cirrhosis, hepatic encephalopathy and serum cytokine levels: what is the role of tumor necrosis factor alpha? *Hepatogastroenterology* 2011; 58(107-108): 943-8. [[PubMed](#)]
11. Odeh M. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: the tumour necrosis factor-alpha theory. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(4): 291-304. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Blei AT. Brain edema in acute liver failure. *Crit Care Clin* 2008; 24(1): 99-114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Brusilow SW, Koehler RC, Traystman RJ, Cooper AJ. Astrocyte glutamine synthetase: importance in hyperammonemic syndromes and potential target for therapy. *Neurother* 2010; 7(4):452-70. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Brusilow SW. Hyperammonemic encephalopathy. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81(3): 240-9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Lizardi-Cervera J, Almeda P, Guevara L, Uribe M. Hepatic encephalopathy: a review. *Ann Hepatol* 2003; 2(3): 122-130. [[PubMed](#)]
16. Riggio O, Efrati C, Catalano C, et al. High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology* 2005; 42(5): 1158-65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

RECENT THEORIES OF PATHOGENESIS OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN HEPATITIS C VIRAL INFECTION

Lidija Popović Dragonjić, Dane Krtinić, Ivan Dragonjić

Hepatic encephalopathy is potentially reversible, or progressive neuropsychiatric syndrome characterized by changes in cognitive function, behavior and personality changes, and transient neurologic symptoms and characteristic electroencephalographic patterns associated with acute and chronic liver failure. For some time, there has been controversy regarding the origin of toxins responsible for the change of mental state. It was found that the occurrence of hepatic encephalopathy is responsible for multiple organ peripheral changes (intestinal changes, abnormalities of portal-systemic circulation, liver failure, loss of muscle tissue), changes in brain intracellular communication (osmotic changes, astrocytes and axonal abnormalities in communication, changes in cerebral perfusion) and ammonia, endogenous benzodiazepines, gamma amino butyric acid, derivatives of methionine and false neurotransmitters. The aforementioned metabolic factors that contribute to the development of hepatic encephalopathy are not mutually exclusive and multiple factors may be present at the same time. *Acta Medica Medianae 2013;52(2):51-55.*

Key words: *hepatic encephalopathy, pathogenesis*