

Non-alkolik karaciğer sirozunda demiyelinizan periferik polinöropati sıklığı

Incidence of peripheral neuropathy in non-alcoholic liver cirrhosis

Dr. Hakkı KAHRAMAN¹, Dr. Ülkü YALÇINTAŞ¹, Dr. Nadir KAYA¹, Dr. Musa K. ONAR²,
Dr. Levent ALTINTOP¹, Dr. Arif COŞAR¹, Dr. Kuddusi CENGİZ¹

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları¹ ve Nöroloji² Anabilim Dalı, Samsun

ÖZET: Kronik karaciğer hastalığında periferik sinir fonksiyon bozukluğu olmaktadır. Elektrofizyolojik veya histopatolojik metodlar ile yapılan araştırmalar demiyelinizan periferik nöropati sıklığının %20-90 arasında değiştiğini bildirmektedir. Alkolizm ve diyabetes mellitus elimine edildikten sonra sadece %6'sında periferik nöropati saptanmıştır. Bu vakaların çoğu asemptomatiktir, ancak nadiren ciddi nöropati yakınması olan olgular da vardır. Periferik nöropatinin nedeni kesin bilinmemekle beraber, toksik metabolitler suçlanmaktadır.

Çalışmaya 14'ü kadın, 7'si erkek olmak üzere toplam 21 non-alkolik sirozlu hasta dahil edildi. Hastaların tümü Child-C idi. Klinik, laboratuvar ve endoskopik metodlarla siroz tanısı konuldu ve karaciğer biyopsisi ile tanı doğrulandı. Daha sonra serum folik asit, B12 ve amonyak düzeyleri tayin edildi. İlaç alımı, alkolizm ve diyabetes mellitus gibi periferik nöropati etiyolojisinde rolü olan faktörler dışlandı. Hepatik ensefalopatili hastalar da çalışmaya alınmadı. Hastaların üst ve alt ekstremitelerinde iki motor ve iki duysal sinirin iletme hızları Nihon Kohden Neuropack 8 cihazı ile ölçüldü. Sonuçlar kliniğimizin normal değerleri ile kıyaslandı. Hastaların 7'sinde (%33.3) sensorimotor demiyelinizan polinöropatiye işaret eden sinir iletme hızlarında yavaşlama bulundu. Nöropatili sirotik hastaların protrombin zamanı nöropati olmayanlara göre daha uzundu, serum globulin ve alkalen fosfataz düzeyleri de daha yüksekti ($p<0.05$).

Anahtar kelimeler: **Karaciğer sirozu, periferik nöropati**

KARACİĞER sirozunun santral sinir sisteminin birçok fonksiyonunu etkilediği çok eskilerden beri bilinmektedir. Bu olayın patogenezi tam olarak açıklanamamasına rağmen, amonyak ve merkaptanlar gibi toksik maddeler, GABA'erjik nörotransmisyonun artması, oktopamin gibi yabancı nörotransmitterler sorumlu tutulmaktadır. Bir diğer olası mekanizma da kan beyin bariyeri bütünlüğünün bozulmasıdır (1).

SUMMARY: Peripheral nerve function may be impaired in chronic liver disease. The incidence of demyelinating neuropathy was reported to be between 20 to 90 percent in various electrophysiologic and histopathologic studies. However, after elimination of alcoholism and diabetes mellitus, this rate is reported to decrease to 6 percent. Most cases are asymptomatic, but there are rare cases with serious neuropathic symptoms. Although the exact cause of peripheral neuropathy in cirrhosis is not known, toxic metabolites are thought to be responsible.

In this study, we have investigated 21 patients (14 female, 7 male) with non-alcoholic cirrhosis. All patients had Child-C cirrhosis. Cirrhosis was diagnosed by clinical, laboratory and endoscopic means, and confirmed by liver biopsies. Serum folic acid, vitamin B₁₂ and ammonia levels were determined. Patients with alcoholism, diabetes mellitus and hepatic encephalopathy, and those taking drug that might have caused peripheral neuropathy were excluded. Conduction velocity of two motor and sensory nerves were measured by Nihon Kohden Neuropack 8 apparatus in the upper and lower extremities. The results were compared with normal values obtained in our clinic. Slowing of the conduction velocity that indicate demyelinating sensorymotor polyneuropathy was defined in 7 (%33.3) cases. Prothrombin time of patients with defined neuropathy was found to be longer and alkaline phosphatase and globulin values to be higher than in those without neuropathy ($p<0.05$).

Key words: **Liver cirrhosis, peripheral neuropathy**

Sirozun periferik sinir sistemi üzerine olan etkileri ise daha az incelenmiştir. İnfeksiyöz mononükleoz, porfiriya, poliarteritis nodoza, vaskülit gibi birçok hastalık karaciğer ile birlikte periferik sinirleri de tutmaktadır. Ayrıca karaciğer hastalığının direkt sonucu olarak bazı sendromlar ortaya çıkabilir: 1- Kronik karaciğer yetmezliğinde (etiyojisi her ne olursa olsun) görülebilen asemptomatik demiyelinizan nöropati. 2- Akut ve kronik viral hepatitlerde görülebilen ve Guillain-Barre sendromuna benzeyen demiyelinizan polinöropa-

Tablo 1. Hastalarda tespit edilen klinik bulgular

Klinik bulgu	No	%
Asit	21	100.0
Splenomegali	18	85.7
Arteriyel örümcek	17	81.0
Özafageal varis	17	81.0
Hipersplenizm	16	76.2
Venöz kollateral	15	71.4
Hepatik ensefalopati	15	71.4
Varis kanaması	6	28.6
Spontan bakteriyel peritonit	2	9.5

tiler. 3- Primer biliyer siroz ile birlikte olan duyuşsal nöropatiler. 4- Çocukluk çağı kolestazında vitamin E eksikliğine bağlı olan duyuşsal nöropatiler en çok bilinenleridir (2-8).

Siroz ile periferik nöropati arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların çoğunda alkolizm, diyabet, B12 eksikliği gibi nöropati yapabilecek diğer nedenler elimine edilmemiştir. Biz bu prospektif çalışmada, periferik nöropati yapabileceği bilinen diğer etkenler dışlandıktan sonra, non-alkolik sirozlu hastalardaki semptomatik ve asemptomatik periferik demiyelinizan nöropati sıklığını tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 14'ü kadın, 7'si erkek olmak üzere 21 non-alkolik sirozlu hasta alındı. Yaş ortalamaları 51.00 ± 11.20 (yaş aralığı 28-69) idi. Onsekiz hastada hepatit B virüsü (HBV), üç hastada hepatit C virüsüne (HCV) bağlı postnekrotik siroz mevcuttu. Hastaların tümü Child-C idi. Periferik nöropati yapacak ilaç alanlar veya başka bir nedeni olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların B12 ve folik asit düzeylerine bakıldı, düşük olanlar dışlandı. Primer ve sekonder biliyer sirozu olanlar da çalışmaya alınmadı. Klinik, laboratuvar, endoskopik bulgular ve biyopsi yardımı ile siroz tanısı konuldu. Ayrıca klinik muayeneyi takiben bütün hastaların karaciğer fonksiyon testleri yapıldı ve serum amonyak düzeyleri ölçüldü. Sirozun geçmişteki ve çalışma anındaki komplikasyonları ile birlikte ensefalopati sayısı da kaydedildi. En sonunda ensefalopatisi olmayan her hastaya, ensefalopatisi olanlara ise bu tablodan çıktıktan sonra elektronörografi (ENG) yapıldı. Üst ve alt ekstremitede iki motor ve duyu sinirinin (median, p. tibial, sural) ileti hızları Nihon Kohden Neuropack 8 cihazı ile standart yöntemler kullanılarak ölçüldü. Uyarı ve kayıta yüzeyel

Tablo 2. Hastaların laboratuvar sonuçları (n= 21)

	Serum düzeyi
Albümin (g/dl)	2.84 ± 0.82
Globulin (g/dl)	4.09 ± 1.33
Albümin/Globulin	0.76 ± 0.31
Aspartat aminotransferaz (U/L)	87.00 ± 40.20
Alanin aminotransferaz (U/L)	55.00 ± 31.73
Total bilirubin(mg/dl)	5.15 ± 5.89
Direkt bilirubin(mg/dl)	2.67 ± 4.31
Alkalen fosfataz (U/L)	233.00 ± 194.01
γ-Glutamiltranspeptidaz (U/L)	37.92 ± 20.41
Amonyak (μMol/L)	76.63 ± 47.71
Protrombin zamanı (")	15.81 ± 3.19

elektrodlar kullanıldı. Demiyelinizasyon kriteri olarak sinir ileti hızlarının normal değerlerin alt sınırının %70 veya altına düşmesi, distal latansların ise normal değerlerin üst sınırının %150 veya daha fazla uzaması alındı. İki veya daha fazla periferik siniri bu kriterlere uyan hastalarda demiyelinizan polinöropati tanısı konuldu (9-10). Normal değerler için hastanemiz EMG laboratuvarı verileri kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistik analizi esnasında Mann-Whitney U testi ve Fisher exact testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Hastaların tümünün klinik ve laboratuvar sonuçları Tablo 1,2'de gösterilmiştir. Klinik muayene ile 2(%9.5) hastada periferik nöropati saptanmasına karşılık, 7 (%33.3) hastanın ENG bulguları demiyelinizan periferik polinöropati ile uyumlu idi (Şekil 1). Nöropatili hastaların protrombin zamanı nöropati olmayanlara göre anlamlı olarak daha uzundu, serum globulin ve alkalen fosfataz düzeyleri de daha yüksekti ($p<0.05$). Her iki grubun diğer laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı. Periferik polinöropatili olan ve olmayan hastaların laboratuvar sonuçları Tablo 3'de gösterildi. Her iki hasta grubu arasında yaş ortalaması ve hastalık süresi açısından anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca sirozun komplikasyonları ile nöropati arasında da ilişki bulunamadı.

TARTIŞMA

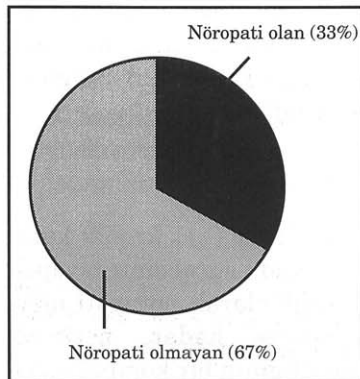
Dayan ve Williams 1967 yılında (11), kronik karaciğer hastalığı olan 10 hastada sural sinir biyopsisi yardımı ile histopatolojik olarak nöropati mevcut olduğunu gösterinceye kadar, periferik nöropati karaciğer yetmezliğinin bir komplikasyo-

Tablo 3. Nöropatisi olan ve olmayan hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Nöroplastisi olan (n= 7)	Nöroplastisi olmayan (n= 14)	p değeri
Albumin (g/dl)	2.78 ± 0.77	2.87 ± 0.86	p>0.05
Globulin (g/dl)	4.98 ± 1.56	3.63 ± 0.97	p<0.05
Albumin/globulin	0.60 ± 0.25	0.83 ± 0.31	p>0.05
Aspartat aminotransferaz (U/L)	96.57 ± 38.90	82.21 ± 41.51	p>0.05
Alanin aminotransferaz (U/L)	70.85 ± 38.86	47.07 ± 25.46	p>0.05
Total bilirubin (mg/dl)	5.35 ± 4.42	5.04 ± 6.65	p>0.05
Direkt bilirubin (mg/dl)	3.10 ± 2.83	2.45 ± 4.97	p>0.05
Alkalen fosfataz (U/L)	376.80 ± 323.22	174.41 ± 60.13	p<0.05
γ-Glutamiltranspeptidaz (U/L)	25.20 ± 5.45	45.87 ± 22.56	p>0.05
Amonyak (μMol/L)	73.15 ± 58.79	77.70 ± 44.61	p>0.05
Protrombin zamanı (saniye)	17.85 ± 2.61	14.78 ± 3.01	p<0.05

nu olarak kabul edilmezdi. Daha sonraki yıllarda klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik teknikler kullanılarak, karaciğer sirozundaki periferik sinir disfonksiyonu ile ilgili pek çok çalışmanın sonuçları yayınlandı. Ancak, bugüne kadar yapılmış olan çalışmaların büyük bir kısmında alkolik, non-alkolik siroz ayrımı yapılmamıştır. Benzer şekilde periferik nöropatiye yol açtığı bilinen diğer etkenler de dışlanmamıştır. Bu nedenle literatürde bildirilen sonuçlar birbirinden çok farklıdır. Elektrofizyolojik çalışma ile sirotik hastalarda saptanan periferik nöropati sıklığı %20-90 arasında değişmektedir (12-16). Nöropati etiyolojisinde rol oynayan diğer faktörler elimine edildikten sonra bu oranın %6'ya kadar düştüğü öne sürülmektedir (17). Aynı şekilde bizim serimizde de non-alkolik sirozlu hastaların %33.3'ünde de elektrofizyolojik yöntemle periferik nöropati saptandı. Çalışma sonuçlarının birbirinden bu kadar farklı olmasında, nöropati yapan diğer faktörlerin yanında kronik karaciğer hastalığının süresi, ağırlığı ve komplikasyonları gibi direkt hastalıkta ilgili etkenlerin de nöropati sıklığını değiştirmesi-

nin önemli bir rolü olabilir. Fakat daha önceki çalışmalarda sirozun süresi, ağırlığı ve komplikasyonlarının nöropati sıklığı ancak alkolen fosfataz yüksekliği de karaciğer sirozunun ileri evrelerinde ortaya çıkmaktadır (1). O nedenle nöropatinin daha çok ileri karaciğer sirozunda ortaya çıktığı söylenebilir. Yine de üzerine etkili olup olmadığı belirtilmemiştir. Sadece Reimers (18), karaciğer fonksiyon bozukluğu ile periferik nöropati arasında zayıf bir ilişkinin varlığına işaret etmektedir. Gerçekten de, bizim çalışmamızdaki nöropatili hasta grubunun karaciğer fonksiyon testleri incelendiğinde, protrombin zamanının nöropatisi olmayanlara göre daha uzun, globulin ve alkalen fosfataz düzeylerinin de daha yüksek olduğu görüldü. Her ne kadar protrombin zamanının uzun olması ileri karaciğer harabiyetinin göstergelerinden biri olsa da, sadece bu parametreler karaciğer harabiyetinin derecesi hakkında bize kesin bilgi vermeyebilir. Karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesinin nöropati sıklığını etkileyip etkilemediğini saptamak için daha geniş kapsamlı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

**Şekil 1.** Non-alkolik sirozlu hastalarda periferik nöropati sıklığı

Sirotik hastalarda klinik olarak nöropati bulguları ya yoktur ya da çok hafiftir. Nöropatisi olan hastalar akroparezi ve ağrıdan yakınabilirler. Elektrofizyolojik çalışmalarda olduğu gibi, nörolojik muayene ile saptanan nöropati sıklığı da her çalışmada farklı bulunmuştur. Bildirilen oranlar %8-67.5 arasında değişmektedir (12-14,16,19). Bizim hastalarımızın ise, klinik muayene ile sadece ikisinde (%9.5) periferik nöropati bulguları tespit edildi. Klinik muayene bulgusu olmasa bile, sirozlu hastalara sinir biyopsisi yapıldığı zaman, hepsinde histopatolojik olarak nöropati-

nin tespit edilebileceğini öne süren yazarlar da vardır (11). Bizim koşullarımızda Sural sinir biyopsisi yapmak mümkün olmadığı için, biz bu çalışmada, histopatolojik inceleme yapamadık.

Karaciğer yetmezliğindeki periferik sinir fonksiyon bozukluğunun nedeni henüz anlaşılabilmiş değildir. Karaciğer transplantasyonundan sonra nöropatinin düzelmesi, patogeneizde toksik metabolitlerin rolü olabileceği düşüncesini doğurmaktadır (20). Gerçekten de, daha önceki yayınlarda segmenter demiyelinizasyondan bu toksik maddelerin sorumlu olabileceği iddia edilmiştir (11,12). Bunun yanında, portal hipertansiyonu düşürmek için şant ameliyatı uygulanan hastalarda periferik nöropati meydana geldiği bildirilmektedir. Portosistemik ensefalopatiye sebep olan toksik metabolitlerin şant nedeni ile dolaşıma geçmesinin periferik sinirlerde disfonksiyona neden olabileceği ileri sürülmektedir (19,21). Deneysel olarak portokaval anastomoz yapılan sıçanlarda da hepatik nöropatiden bahsedilmektedir (22). Buna karşın portokaval şant ameliyatı yapılan ve yapılmayan sirozlu hastalarda nöropati açısından hiçbir farkın olmadığını bildiren yayınlar da vardır (13,14). Dolaşımdaki immünglobulin düzeyi de-

ğişikliklerinin, immünkompleks ve immünglobulin depolanmasının, kriyoglobulineminin, yabancı nörotransmitterlerin, HBV ve HCV'nün sirotik hastalardaki periferik nöropati patogenezinde rolü olup olmadığı bilinmemektedir.

Hepatik nöropatinin histopatolojik bulguları diyabetik nöropatininkine çok benzemektedir (11). Buna karşın her iki nöropatinin etyopatogenezinde rol oynayan faktörler birbirinden farklıdır. Nöropati tespit edilen karaciğer sirozlu hastaların sural sinirlerinden alınan biyopsi materyali histopatolojik olarak incelendiği zaman segmenter demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon görüldüğü, miyelinli liflerde harabiyet ve kayıp olduğu belirtilmektedir (11,12,19). Karaciğer transplantasyonundan sonra bu bulguların gerileyip gerilemediği bilinmemektedir.

Özetle çalışmamızın sonuçları alkolizm ve diyabetes mellitus dışlandığı zaman kronik karaciğer yetmezliği olan vakaların yaklaşık üçte birinde ENG ile periferik polinöropati tespit edilebileceğini göstermektedir. Karaciğer sirozunun bir komplikasyonu olarak nöropati, özellikle semptomatik hastalarda yaşam kalitesini etkilediğinden hastaların hepsinde gözönünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sherlock S, Dooley J (eds). Diseases of the Liver and Biliary System. Ninth Edition, Blackwell Scientific Publications, London 1993; pp: 86-101.
2. Asbury AK. Neuropathies with renal failure, hepatic disorders, respiratory insufficiency, and critical illness. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds): Peripheral Neuropathy. Volume 2. Third edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1993; pp: 1251-1265.
3. Rosenblum JL, Keating JP, Prenskey AL, et al. A progressive neurologic syndrome in children with chronic liver disease. N Eng J Med 1981; 304:503-508.
4. Jeffery GP, Muller DP, Burroughs AK, et al. Vitamin E deficiency and its clinical significance in adults with primary biliary cirrhosis and other forms of chronic liver disease. J Hepatol 1987; 4:307-317.
5. Cohen LB, Ambinder EP, Wolke AM, et al. Role of plasmapheresis in primary biliary cirrhosis. Gut 1985; 26:291-294.
6. Authier FS, Pawlotsky JM, Viard JP, et al. High incidence of hepatitis C virus infection in patients cryoglobulinemic neuropathy. Ann Neurol 1993; 34:749-750.
7. Charron L, Peyronnard JM, Marchand L. Sensory neuropathy associated with primary biliary cirrhosis: histologic and morphometric studies. Arch Neurol 1980; 37:84-87.
8. Inoue A, Tsukada M, Koh CS, et al. Chronic relapsing demyelinating polyneuropathy associated with hepatitis B infection. Neurology 1987; 37:1663-1665.
9. Ad Hoc Subcommittee of the AAN AIDS Task Force: Research criteria for the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Neurology 1991; 41: 617-618.
10. Cornblath DR. Electrophysiology in Guillain-Barre Syndrome. Ann Neurol 1990; 27 (Suppl): 517-520.
11. Dayan AD, Williams R. Demyelinating peripheral neuropathy and liver disease. Lancet 1967; 2:133-134.
12. Chari VR, Katiyar BC, Rastogi BL, et al. Neuropathy in hepatic disorders: A clinical, electrophysiological and histopathological appraisal. J Neurol Sci 1977; 31:93-111.
13. Kardel T, Nielsen VK. Hepatic neuropathy. A clinical and electrophysiological study. Acta Neurol Scand 1974; 50:513-526.
14. Seneviratne KN, Pairis AO. Peripheral nerve function in chronic liver disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1970; 33:609-614.
15. Knill-Jones RP, Goodwill CJ, Dayan AD, et al. Peripheral neuropathy in chronic liver disease: clinical, electrodiagnostic and nerve biopsy findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1972; 35:22-27.
16. Fierro B, Raimondo D, Castiglione MG, et al. Peripheral nerve involvement in chronic liver disease. Clinical and electrophysiological study. Ital J Neurol Sci 1986; 7:589-590.
17. Thomas PK. Metabolic neuropathies. In: Aguayo AS, Karpatis G (eds): Current Topics in Nerve and Muscle Research. Experta Medica, Amsterdam 1979; pp: 255.

18. Reimers EG, Socas MA, Fernandez FS, et al. Autonomic and peripheral neuropathy in chronic alcoholic liver disease. *Drug Alcohol Depend* 1991; 27:219-222.
19. Chopra JS, Samanta AK, Murthy JM, et al. Role of portosystemic shunt and hepatocellular damage in the genesis of hepatic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 1980; 82:37-44.
20. Hockerstedt K, Kajaste J, Muuronen A, et al. Encephalopathy and neuropathy in end-stage liver disease before and after liver transplantation. *J Hepatol* 1992; 16:31-37.
21. Vital C, Staeffen J, Series C, et al. Relapsing polyradiculitis after portocaval anastomosis. *Eur Neurol* 1978; 17:108-116.
22. Hindfelt B, Holmin T. Experimental portocaval anastomosis and motor nerve conduction velocity in the rat. *J Neurol* 1980; 223:171.