

Zaburzenia zachowania oraz objawy psychotyczne w chorobach wątroby

Agata Rękas-Wójcik, Andrzej Prystupa, Grzegorz Dzida, Jerzy Mosiewicz

Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Lublin

Rękas-Wójcik A, Prystupa A, Dzida G, Mosiewicz J. Zaburzenia zachowania oraz objawy psychotyczne w chorobach wątroby. Med Og Nauk Zdr. 2013; 19(2): 135–137.

Streszczenie

Encefalopatia wątrobowa (HE) jest odwracalnym, neuropsychiatrycznym powikłaniem ostrej lub przewlekłej niewydolności wątroby. Zaawansowanie encefalopatii określa się na podstawie skali West-Haven, która wyróżnia pięć stopni ciężkości (0 do 4). Klinicznie jawna encefalopatia wątrobowa jest poprzedzona minimalnymi zmianami w funkcji mózgu, które mogą być wykryte za pomocą badań neuropsychologicznych lub neurofizjologicznych, niemniej jednak zakłócają codzienne funkcjonowanie chorego. Co ważne, minimalna encefalopatia wątrobowa (MHE) ma negatywny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i może być istotnym czynnikiem wypadków drogowych. Wykrywanie i leczenie MHE może potencjalnie zmniejszyć koszty związane z wypadkami drogowymi. Do najwcześniejszych prognostycznych objawów encefalopatii wątrobowej należą dysfunkcje dobowego rytmu snu i czuwania, tj. bezsenność w nocy i senność w ciągu dnia. Ostatnio zaburzenia snu okazały się być czynnikiem rokowniczym u chorych z zaawansowaną przewlekłą chorobą wątroby. Mimo iż zmiany psychiczne są częste w chorobie Wilsona, ciężkie zaburzenia psychiatryczne występują rzadziej i zwykle towarzyszą im objawy neurologiczne. Istnieje kilka doniesień w literaturze na temat występowania w chorobie Wilsona typowej choroby afektywnej dwubiegunowej (BPAD).

Słowa kluczowe

Encefalopatia wątrobowa, zaburzenia snu, choroba Wilsona

WPROWADZENIE

Wątroba spełnia w organizmie wiele różnych funkcji, z których najważniejszą jest neutralizacja toksyn dostających się z zewnątrz przez przewód pokarmowy lub powstających w trakcie różnorodnych procesów metabolicznych. Zarówno ostra niewydolność wątroby, powodowana przez wirusy, leki, toksyny, jak i przewlekłe schorzenia wątroby mogą upośledzać jej funkcję odtruwającą. W rezultacie dochodzi do nagromadzenia się w krążeniu ogólnym toksycznych substancji, głównie amoniaku, który powoduje hamowanie przekazywania neuronalnego za pośrednictwem układu GABA-ergicznego. Ponadto uważa się, że u chorych z encefalopatią wątrobową dochodzi do zmian w strukturze neuroprzekazników, powstają tzw. fałszywe przekazywniki: oktopamina, beta-fenyloetanolamina. U chorych z zaawansowaną chorobą wątroby dochodzi początkowo do odwracalnych zaburzeń neurologiczno-psychiatrycznych, które z czasem stają się nieodwracalne.

Objawy psychiatryczne obserwuje się w chorobach wątroby bez względu na etiologię, również w schorzeniach uwarunkowanych genetycznie, takich jak choroba Wilsona. Choroba Wilsona jest dziedziczona w sposób autosomalno-recesywny. Defekt genetyczny dotyczy genu ATP7B, zlokalizowanego na chromosomie 13. Konsekwencją tej mutacji jest zaburzone wydzielanie miedzi do dróg żółciowych, co początkowo prowadzi do gromadzenia miedzi w wątrobie, a po jej uszkodzeniu dochodzi do uwalniania tego pierwiastka do krążenia oraz kumulacji w różnych narządach, głównie w nerkach, centralnym układzie nerwowym oraz rogówce. Ze względu na gromadzenie miedzi w mózgu, mogą pojawiać się u chorych objawy neurologiczne oraz zaburzenia psychotyczne.

CEL PRACY

Celem niniejszego artykułu jest zwrócenie uwagi na niewielkie zmiany w zachowaniu oraz objawy psychiatryczne, które mogą wskazywać na ciężkie choroby wątroby. Artykuł ten, ma też na celu zasygnalizowanie problemu diagnostycznego, jakim jest choroba Wilsona.

PRZEGLĄD DOSTĘPNYCH BADAŃ

Encefalopatia wątrobowa

Encefalopatia wątrobowa manifestuje się szerokim spektrum objawów o różnym nasileniu, od dyskretnego pogorszenia funkcji intelektualnych i zaburzeń zachowania, poprzez różnorodne objawy neurologiczne, aż do narastających zaburzeń świadomości ze śpiączką wątrobową włącznie. Oceny zaburzeń w encefalopatii dokonuje się za pomocą pięciostopniowej skali. Klinicznie jawna encefalopatia jest poprzedzona minimalnymi zmianami w funkcji mózgu określanymi jako minimalna encefalopatia wątrobowa (minimal hepatic encephalopathy-MHE). Objawy kliniczne są jeszcze nieobecne, ale dysfunkcję OUN można wykazać czułymi metodami diagnostycznymi takimi jak: EEG, badania neuropsychologiczne (3).

Minimalna encefalopatia wątrobowa stwierdzana jest u 20–80% chorych z marskością wątroby [1]. Ta rozpiętość wynika z braku jak dotąd wystandaryzowanych i powszechnie akceptowanych metod diagnostycznych. Pacjenci z MHE mają wyraźnie gorszą jakość życia, znacznie upośledzone funkcjonowanie w życiu codziennym. Niepokojąco przedstawiają się wyniki badań wpływu MHE [1, 2] na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi. Wykazano, że pacjenci z marskością wątroby i MHE mają znacznie gorszą sprawność jako kierowcy w porównaniu z chorymi na marskość, ale bez MHE i w porównaniu z osobami zdrowymi

Adres do korespondencji: Andrzej Prystupa, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin e-mail: aprystup@mp.pl

Nadesłano: 29 grudnia 2012; zaakceptowano do druku: 28 lutego 2013

[4]. W kwestionariuszu samooceny większość pacjentów z niskim stopniem encefalopatii uważało swoje umiejętności jazdy za bardzo dobre (89%). Zaburzenia w kierowaniu pojazdami u pacjentów z jawną encefalopatią wynikały głównie z wydłużenia czasu reakcji i zmniejszonej tolerancji na stres, natomiast u pacjentów z MHE dominowały zaburzenia uwagi oraz koordynacji ruchowej. Jak wynika z badań, wczesne wykrycie MHE, dzięki odpowiednim testom badającym poziom uwagi, może w istotny sposób zmniejszyć ilość wypadków drogowych oraz zmniejszyć koszty z nimi związane [5]. Stopień pierwszy encefalopatii wątrobowej objawia się zmiennością nastrojów, jednocześnie występującą euforią i rozdrażnieniem, trudnościami w wykonywaniu zadań matematycznych, zaburzeniami koncentracji. Może wystąpić słowotok, zmiana charakteru pisma oraz zaburzeniem rytmu dobowego. W drugim stopniu dochodzi do dalszych zmian w zachowaniu i funkcjonowaniu. Pojawiają się zaburzenia osobowości, zaburzenia pamięci, nieorientowanie co do czasu i nieadekwatne do sytuacji zachowanie. Charakterystyczne są problemy z mową, wyrazy wymawiane są powoli, niewyraźnie, czasem bezgłośnie. Trzeci stopień zaawansowania choroby to narastające zaburzenia świadomości, nadmierna senność, pojawia się splątanie, ośpienie, natomiast w zachowaniu dominują wybuchy złości bez powodu, lęk, zaburzenia urojeniowe. Ostatnim stopniem zaawansowania encefalopatii wątrobowej jest śpiączka.

Zaburzenia rytmu snu i czuwania

Zaburzenia snu występują bardzo często w marskości wątroby. Są również jednym z najwcześniejszych objawów encefalopatii wątrobowej [6, 7]. Pacjenci z marskością wątroby skarżą się głównie na nadmierną senność w ciągu dnia, bezsenność przynajmniej 3 razy w tygodniu, trudności z zasypianiem oraz częste nocne budzenie w porównaniu z grupą kontrolną [8]. Wystąpienie tych zaburzeń może być sygnałem rozwijającej się encefalopatii wątrobowej u pacjentów z marskością wątroby [6]. Do innych chorób wątroby, w których występują tego typu zaburzenia zalicza się wirusowe zapalenie wątroby typu C, pierwotną marskość żółciową (*primary biliary cirrhosis* -PBC) oraz chorobę Wilsona [7]. W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów z PBC zaobserwowano, że zaburzenia rytmu dobowego, w tym zwiększona senność w ciągu dnia, koreluje z ciężkością obserwowanego w tej grupie chorych zmęczenia, które jest często jedynym, bardzo dokuczliwym objawem PBC [9]. Zaburzenia snu u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby mogą mieć związek z występowaniem w tej grupie chorych zespołu niespokojnych nóg (*restless legs syndrome* - RLS). Objawy tego zespołu pojawiają się głównie w nocy, powodują wybudzenie się chorego oraz konieczność przymusowego poruszania kończynami dolnymi. Wykazano na podstawie badań, iż zespół ten występuje statystycznie częściej wśród chorych z zaburzeniami funkcji wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi [10]. Częstość objawów RLS nie zależy od etiologii ani od ciężkości zaburzeń wątroby.

Choroba Wilsona

W chorobie Wilsona gromadzenie miedzi rozpoczyna się od momentu urodzenia, jednak objawy kliniczne choroby rzadko występują przed 6 r.ż., najczęściej pojawiają się w okresie dojrzewania. Mimo iż uszkodzenie wątroby poprzedza wystąpienie zmian w OUN na około 10 lat, to jednak zaburzenia neurologiczno-psychiatryczne są zwykle pierwszym obja-

wem, na podstawie którego rozpoznaje się chorobę Wilsona. Czas postawienia prawidłowego rozpoznania choroby jest znacznie opóźniony. Wywiera to niekorzystny wpływ na wynik leczenia, który w dużej mierze zależy od wczesnego wykrycia choroby (11).. Do najczęstszych objawów psychicznych i behawioralnych w chorobie Wilsona należą:

- zmiany osobowości, opisywane jako utrata kontroli emocjonalnej, czyli: drażliwość, zmiany nastrojów, impulsywne zachowania, niski próg wyzwalania agresji, wybuchy złości, niska tolerancja frustracji;
- zaburzenia depresyjne, które mogą prowadzić do myśli i prób samobójczych;
- pogorszenie wydajności pracy, zaburzenia koncentracji i uwagi, zaburzenia pamięci;
- nadpobudliwość seksualna, często z towarzyszącym brakiem zahamowań seksualnych;
- zaburzenia koordynacji ruchowej, bradykineza (częściej występują u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi).

Niektóre z tych objawów mogą być odwracalne, najczęściej dzieje się tak w ciągu 2 lat od rozpoczęcia leczenia choroby Wilsona. Znacznie rzadziej opisywane są przypadki ciężkich zaburzeń psychicznych, które zwykle towarzyszą już objawom neurologicznym. W roku 2008 opisano przypadek pacjentki z chorobą Wilsona, której pierwszym objawem choroby był epizod manii [12]. Jest to jak dotąd jedyny opisany przypadek, w którym epizod maniakalny poprzedzał wystąpienie objawów neurologicznych. Rozpoznanie choroby Wilsona postawiono po około 3 latach od wystąpienia pierwszych objawów. Po 2 latach od rozpoczęcia leczenia penicylamina objawy całkowicie ustąpiły. Podczas ośmioletniej obserwacji nie obserwowano ponownego pojawienia się zaburzeń u tej chorej. W literaturze istnieją doniesienia o występowaniu zaburzeń urojeniowych oraz skłonności do nadużywania alkoholu w chorobie Wilsona. Opisano przypadek 34-letniego mężczyzny z urojeniami zazdrości oraz ze skłonnością do nadużywania alkoholu, bez objawów neurologicznych [13]. Po upływie 3 miesięcy od włączenia odpowiedniego leczenia objawy były kontrolowane w wystarczającym stopniu. Izolowane zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (*obsessive compulsive disorder* OCD) są rzadką manifestacją WD. Opisywano przypadek 17-letniego chłopca z obsesyjnym strachem przed zabrudzeniem, z kompulsją częstego mycia rąk oraz częstej zmiany bielizny. Chorego leczono bez efektu fluoksetyną przez około 6 miesięcy. Po zdiagnozowaniu choroby Wilsona i zastosowaniu terapii chelatującej (cynku z penicylamina) oraz terapii behawioralnej zaobserwowano znaczną poprawę [14].

WNIOSKI

Zaburzenia zachowania oraz objawy psychotyczne są bardzo istotne w diagnostyce chorób wątroby. Bagatelizowanie ich może skutkować opóźnieniem w rozpoznaniu oraz prowadzić do nieodwracalnych zmian w CUN. Wczesne rozpoznanie i leczenie MHE może poprawić jakość życia chorych, zmniejszyć liczbę wypadków drogowych oraz wpływać na lepsze funkcjonowanie w życiu codziennym. Wysoka częstość występowania zaburzeń psychicznych u chorych z chorobą Wilsona podkreśla konieczność włączenia choroby Wilsona w diagnostykę różnicową zaburzeń psychicznych.

PIŚMIENNICTWO

- Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS*. 2005; 19 Suppl 3: S93–8.
- Jasmohan S Bajaj. World J. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *Gastroenterol*. 2008; 14(23): 3609–3615.
- Stewart CA, Enders FT, Schneider N, Felmlee-Devine D, Kamath PS, Smith GE. Development of a three-factor neuropsychological approach for detecting minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int*. 2010; 30(6): 841–9.
- Kircheis G, Knoche A, Hilger N, Manhart F, Schnitzler A, Schulze H, Häussinger D. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology*. 2009; 137(5): 1706–15.
- Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2012; 55(4): 1164–71.
- De Rui M, Schiff S, Aprile D, Angeli P, Bombonato G, Bolognesi M, Sacerdoti D, Gatta A, Merkel C, Amodio P, Montagnese S. Excessive daytime sleepiness and hepatic encephalopathy: it is worth asking. *Metab Brain Dis*. 2012 Nov 18.
- De Cruz S, Espiritu JR, Zeidler M, Wang TS. Sleep disorders in chronic liver disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012; 33(1): 26–35.
- Mostacci B, Ferlisi M, Baldi Antognini A, Sama C, Morelli C, Mondini S, Cirignotta F. Sleep disturbance and daytime sleepiness in patients with cirrhosis: a case control study. *Neurol Sci*. 2008; 29(4): 237–40.
- Newton JL, Gibson GJ, Tomlinson M, Wilton K, Jones D. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology*. 2006; 44(1): 91–8.
- Franco RA, Ashwathnarayan R, Deshpandee A, Knox J, Daniel J, Eastwood D, Franco J, Saeian KJ. The high prevalence of restless legs syndrome symptoms in liver disease in an academic-based hepatology practice. *Clin Sleep Med*. 2008; 4(1): 45–9.
- Carta M, Mura G, Sorbello O, Farina G, Demelia L. Quality of Life and Psychiatric Symptoms in Wilson's Disease: the Relevance of Bipolar Disorders. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2012; 8: 102–9.
- Machado AC, Deguti MM, Caixeta L, Spitz M, Lucato LT, Barbosa ER. Mania as the first manifestation of Wilson's disease. *Bipolar Disord*. 2008; 10(3): 447–50.
- Spyridi S, Diakogiannis I, Michaelides M, Sokolaki S, Iacovides A, Kaprinis G. Delusional disorder and alcohol abuse in a patient with Wilson's disease. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008; 30(6): 585–6.
- Kumawat BL, Sharma CM, Tripathi G, Ralot T, Dixit S. Wilson's disease presenting as isolated obsessive-compulsive disorder. *Indian J Med Sci*. 2007; 61(11): 607–10.

Behaviour disorders and psychotic symptoms in liver diseases – a review article

Abstract

Hepatic encephalopathy (HE) is a reversible, neuropsychiatric complication of acute or chronic liver failure. Advancement of encephalopathy is defined by the West-Haven scale which distinguishes five degrees of severity (0–4). Clinically, overt HE is preceded by minimal alterations of cerebral function, only detectable by neuropsychological or neurophysiological measures, but which, nevertheless, interfere with the patient's daily living. Importantly, minimal hepatic encephalopathy (MHE) has a profound negative impact on the ability to drive a car and may be a significant factor behind motor vehicle accidents. Detection and treatment of MHE has the potential to reduce costs associated with motor vehicle accidents. The earliest prognostic signs of hepatic encephalopathy include circadian dysfunction of the sleep and wakefulness rhythm, such as insomnia at night and drowsiness during the day. Sleep disturbances have recently been shown to be an important prognostic factor in patients with advanced chronic liver disease. Although mental changes are frequent in Wilson's disease, severe psychiatric disorders occur uncommonly and usually accompany the neurological symptoms. There are few reports in the literature of Wilson's disease patients with typical bipolar affective disorder (BPAD).

Key words

hepatic encephalopathy, sleep disorders, Wilson's disease