

**Χολόσταση σε ασθενείς
με οξεία αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια
Μελέτη της συχνότητας και αιτιολογίας της**

ΣΚΟΠΟΣ Στην οξεία φάση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων παρατηρείται περιστασιακά αύξηση των χοληστατικών ενζύμων ή και της χολερυθρίνης, που συνήθως αποδίδεται σε καταστάσεις συννοσηρότητας. Ερευνήθηκε η συχνότητα και η πιθανή αιτιολογία αυτού του φαινομένου. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Προοπτική εκτίμηση της χολόστασης, η οποία παρατηρείται στον έλεγχο της βιοχημείας του ήπατος σε όλους τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στο Τμήμα μας σε περίοδο 21 μηνών. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Από τους 169 ασθενείς, 18 (10,7%) εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού (SAP) και της γ-γλουταμυλικής τρανσπεπτιδάσης (γ-GT). Σε 7 από αυτούς (4,1%), 4 άρρενες και 3 θήλειες, μέσης ηλικίας 70 ετών (διακύμανση 57–82 έτη), δεν βρέθηκε άλλη αιτία για τη χολόσταση και αξιολογήθηκαν περαιτέρω (ομάδα Α). Συγκρίθηκαν με 21 από τους υπόλοιπους ασθενείς χωρίς χολόσταση, συγκρίσιμους ως προς το φύλο και την ηλικία (ομάδα Β). Οι ασθενείς από την ομάδα Α ήταν σε βαθύτερο κώμα από ό,τι οι μάρτυρες (κλίμακα κώματος Γλασκώβης $3,4 \pm 0,8$ έναντι $1,9 \pm 0,7$, $P < 0,001$), συνδυαζόμενου με προσβολή του αυτόνομου νευρικού συστήματος και του υποθαλάμου, ενώ δεν υπήρχαν τέτοιες εκδηλώσεις στην ομάδα Β ($P < 0,001$). Στους ασθενείς της ομάδας Α, η γ-GT και η SAP παρουσίασαν αύξηση από την 3η–6η ημέρα νοσηλείας και από την 11η–25η ημέρα νοσηλείας, ενώ οι μέσες τιμές παρουσίασαν αύξηση 4,38 φορές (εύρος 2,33–8,25) και 1,49 φορές (εύρος 0,63–2,56) πάνω από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού, αντίστοιχα. Αυξήθηκαν επίσης η αλανινοτρανσφεράση (ALT) και η ολική και η άμεση χολερυθρίνη. Παρούσα σε όλες τις περιπτώσεις ήταν διάταση του κοινού χοληδόχου πόρου (μέση τιμή $7,7 \pm 0,5$ mm) χωρίς εμφανή απόφραξη. Οι ασθενείς της ομάδας Β διατήρησαν φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων του ορού και επιπέδων χολερυθρίνης και είχαν φυσιολογικό εύρος του χοληδόχου πόρου ($4,7 \pm 0,6$ mm, $P < 0,001$) σε όλο το διάστημα της νοσηλείας τους. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Παροδική χολόσταση παρατηρήθηκε σε 4,1% των ασθενών στην οξεία φάση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Συνδυάζεται με χαμηλότερο βαθμό στην κλίμακα κώματος Γλασκώβης και με διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος και του υποθαλάμου, καθώς και με διάταση του κοινού χοληδόχου πόρου χωρίς απόφραξη. Η ακριβής φύση της είναι άγνωστη, αλλά είναι πιθανό να οφείλεται σε υπερτονία του σφιγκτήρα του Oddi.

Αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης (SAP) ή και γ-γλουταμυλικής τρανσπεπτιδάσης (γ-GT) συνήθως αντανακλούν βλάβη του ηπατοχοληφόρου συστήματος και, με συγκεκριμένους περιορισμούς, θεωρούνται δείκτες βιοχημικής χολόστασης.¹ Η αλκαλική φωσφατάση παρουσιάζει ευρεία κατανομή σε αρκετούς ιστούς, όπως τα οστά, το ήπαρ, τους νεφρούς, το έντερο και τον πλάκοντα, και η αυξημένη δραστηριότητά της στον ορό

αντανακλά νόσους που προσβάλλουν κυρίως αυτά τα όργανα.^{1,2} Από την άλλη πλευρά, η γ-GT ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στους νεφρούς, το πάγκρεας, το ήπαρ, το σπλήνα και τον πλάκοντα. Επιπροσθέτως, φάρμακα όπως η φαινυτοΐνη και χημικές ουσίες όπως το αλκοόλ μπορούν να αυξήσουν σημαντικά τα επίπεδα της γ-GT στον ορό.^{3,4}

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2006, 23(3):247–253
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2006, 23(3):247–253

Ν. Σεβαστός,
Σ.Π. Σάββας,
Π.Ι. Ραφανηίδης,
Ε.Κ. Μάνεσης

Β' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο
Αθηνών, «Ιπποκράτειο»
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

Cholestasis in acute stroke:
An investigation of its
prevalence and etiology

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια
Κατεχολαμίνες
Χολόσταση

Υποβλήθηκε 13.9.2004
Εγκρίθηκε 13.6.2005

Κατά τα τελευταία χρόνια, έχει παρατηρηθεί αυξημένη ενζυμική δραστηριότητα της SAP⁵ και της γ-GT^{6,7} σε ασθενείς με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ). Έχουν ανευρεθεί υψηλές συγκεντρώσεις και των δύο αυτών ενζύμων στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αρτηριολίων του εγκεφάλου και η ανεύρεση αυξημένων επιπέδων τους στον ορό θεωρείται ότι αντανakλά διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.^{6,8} Είναι επίσης γνωστό ότι τόσο η αλκαλική φωσφατάση όσο και η γ-GT παράγονται στα κύτταρα του έσω χιτώνα, στα κύτταρα της μυϊκής στιβάδας και στον ορογόνο των αγγείων μέσου και μεγάλου μεγέθους^{1,7,9} και ότι τα κύτταρα αυτά θεωρούνται ότι είναι η πηγή των αυξημένων επιπέδων SAP και γ-GT του ορού μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, νεφρικό έμφρακτο και έμφρακτο πνεύμονα.^{1,10}

Στο παρελθόν, σε ορισμένους ασθενείς με ΑΕΕ είχε παρατηρηθεί ότι αύξηση των επιπέδων SAP και γ-GT του ορού συνδυαζόταν περιστασιακά με αύξηση της ολικής και της άμεσης χολερυθρίνης, που δεν μπορούσε να αποδοθεί στα γνωστά αίτια. Για το λόγο αυτόν, αποφασίσαμε την περαιτέρω μελέτη του ανωτέρου φαινομένου, την αναζήτηση της συχνότητάς του και την ανάδειξη των κοινών κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών που παρουσιάζουν χολόσταση, με στόχο την εξαγωγή συμπερασμάτων όσον αφορά στην αιτία και στην παθογένεσή του.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη σχεδιάστηκε και έγινε προοπτικά, ακολουθώντας συγκεκριμένο πρωτόκολλο. Από το Σεπτέμβριο του 1999 έως και τον Ιούνιο του 2002, όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν στο Τμήμα μας με οξύ ΑΕΕ παρακολούθηθηκαν για την εμφάνιση χολόστασης. Η αξιολόγηση περιελάμβανε κλινική και νευρολογική εκτίμηση μέσα σε 12 ώρες από την εισαγωγή τους, αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις κατά την εισαγωγή τους και κάθε 3 ημέρες ή και συχνότερα ανάλογα με τις ενδείξεις. Επίσης, κατά την εισαγωγή γινόταν αξονική τομογραφία εγκεφάλου σε όλες τις περιπτώσεις, καθώς και υπερηχογράφημα άνω κοιλίας, το οποίο και επαναλαμβάνονταν επί κλινικής ένδειξης.

Ασθενείς με οξεία ΑΕΕ, που καταγράφηκαν αλλά δεν αξιολογήθηκαν περαιτέρω για την παρούσα μελέτη, ήταν ασθενείς με αυξημένα επίπεδα SAP ή γ-GT στην εισαγωγή και ιστορικό κίρρωσης του ήπατος ή άλλων χρονίων ηπατικών νόσων, ασθενείς με αιμολυτικά σύνδρομα, σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση, οξεία ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, μεταστατικό καρκίνο, προηγούμενο ΑΕΕ και ιστορικό λήψης φαρμάκων με δυνατότητα πρόκλησης χολόστασης ή με ιστορικό λήψης αιθανόλης >30 g/ημέρα.

Η αρχική και οι ακόλουθες νευρολογικές εξετάσεις των ασθενών περιελάμβαναν εκτίμηση του επιπέδου συνείδησης στην κλίμακα κώματος Γλασκώβης,¹¹ της έκτασης του κινητικού ή αισθητικού ελλείμματος, του μυϊκού τόνου, των αντανakλαστικών και της παρουσίας σημείων δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος,¹² όπως π.χ. συμφόρηση του προσώπου, εφιδρώσεις, επεισόδια ταχυκαρδίας και αρτηριακής υπέρτασης. Οι ασθενείς ελέγχονταν και παρακολουθούνταν στενά για οποιαδήποτε ένδειξη λοίμωξης (π.χ. πυρετός, θετικές καλλιέργειες αίματος ή ούρων, παθολογικές ακτινογραφίες θώρακα κ.λπ.) και ύπαρξη ικτέρου. Καταγράφηκε η εντερική ή η παρεντερική σίτιση.

Οι αναλύσεις των βιοχημικών παραμέτρων του ορού πραγματοποιήθηκαν με τον αυτόματο αναλυτή AU-560. Στο εργαστήριό μας, ο συντελεστής διακύμανσης ήταν 6,2% για την ολική χολερυθρίνη, 6,4% για τη γ-GT, 5,8% για τη SAP, 4,8% για την ALT και 4,5% για την AST.

Οι διαδικασίες που ακολουθήθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης ήταν σε συμφωνία με τις ηθικές αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι (1975). Η εργασία εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου.

Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως μέση τιμή±SD ή ως διάμεση τιμή (διακύμανση) για παραμετρικά και μη παραμετρικά χαρακτηριστικά, αντίστοιχα. Οι συγκρίσεις έγιναν με τη μέθοδο χ^2 για τα ποιοτικά χαρακτηριστικά και με τις δοκιμασίες Student's ή Wilcoxon's για ποσοτικά παραμετρικά και μη παραμετρικά χαρακτηριστικά, αντίστοιχα. Οι κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι συμπεριελήφθησαν σε βάση δεδομένων και τα στοιχεία αναλύθηκαν, χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (version 11.0).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε μια περίοδο 21 μηνών, 169 ασθενείς νοσηλεύτηκαν με οξύ ΑΕΕ. Δεκαοκτώ από αυτούς (10,7%) είχαν αυξημένα επίπεδα SAP ή και γ-GT κατά τη νοσηλεία τους. Σε 11 από τους 18 ασθενείς (6,5%) η αύξηση των χολοστατικών ενζύμων αποδόθηκε σε συγκεκριμένα αίτια. Σε 4 ασθενείς υπήρχε χολολιθίαση, που επιπλέχθηκε από χολοκυστίτιδα, χολαγγειίτιδα ή εμπύημα χοληδόχου κύστης, σε 2 ασθενείς υπήρχε ηπατική νόσος λόγω χρονίας ηπατίτιδας Β, 4 ασθενείς είχαν βακτηριαμία και 1 ασθενής ανέπτυξε ηπατοτοξικότητα από λήψη νιμεσουλίδης, που είχε συνταγογραφηθεί για οξύ επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας. Αυτοί οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στους υπόλοιπους 7 ασθενείς (4,1%) δεν βρέθηκε αιτία για την αύξηση της SAP και της γ-GT και αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου (ομάδα Α).

Ο πίνακας 1 δείχνει τα δημογραφικά, εργαστηριακά, κλινικά χαρακτηριστικά και τη θεραπευτική αγωγή των ασθενών της ομάδας Α. Οι 7 ασθενείς, 4 άρρενες και 3 θήλειες, με μέση ηλικία τα 70 έτη (εύρος 57–82 έτη),

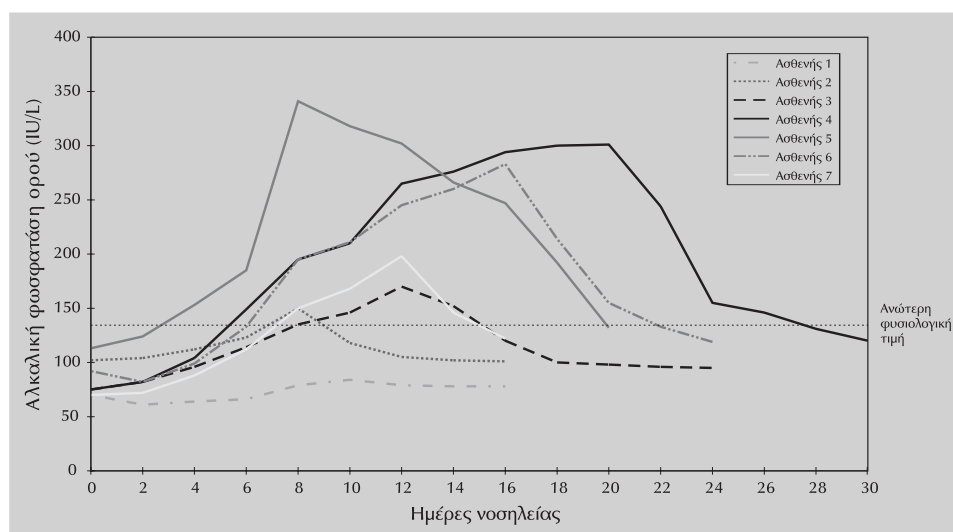
ήταν σε κώμα (βαθμολογία στην κλίμακα Γλασκώβης 3–4) και έδειξαν εκτεταμένη βλάβη του εγκεφάλου στην αξονική τομογραφία της εισαγωγής. Όλοι οι ασθενείς είχαν ένδειξη μέτριων μέχρι σημαντικών διαταραχών της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, που εκδηλώνονταν με επεισόδια ταχυκαρδίας ή και αυξημένης αρτηριακής πίεσης, έντονη και συνεχή εφίδρωση ή κλινικά σημεία δυσλειτουργίας του υποθαλάμου, όπως απρόσφορες εκδηλώσεις του συναισθήματος (εκρήξεις θυμού ή κλάματος). Έξι ασθενείς ελάμβαναν μόνο ενδοφλέβια διαλύματα γλυκόζης, ενώ ένας σιτιζόταν μέσω ρινογαστρικού σωλήνα. Σε 6 ασθενείς χορηγήθηκε δεξαμεθαζόνη, 4 mg 3 φορές ημερησίως, για διάστημα 3–10 ημερών. Τα επίπεδα της SAP του ορού και της γ-GT, που ήταν φυσιολογικά κατά την εισαγω-

γή, αυξήθηκαν από την 3η έως την 6η ημέρα και επέστρεψαν στο φυσιολογικό από την 11η έως την 25η ημέρα της νοσηλείας τους (εικόνες 1, 2). Τα μέγιστα επίπεδα της γ-GT και της SAP έφθασαν σε μια μέση τιμή 302 IU/L και 198 IU/L (εύρος 161–569 και 84–361 IU/L), αντίστοιχα (ανώτερο όριο του φυσιολογικού [ΑΟΦ] 69 και 133 IU/L, αντίστοιχα). Οι μεγαλύτερες αυξήσεις των ενζύμων στον ορό και αυτές που διήρκεσαν περισσότερο παρατηρήθηκαν σε δύο ασθενείς. Ο ένας παρουσίασε τις πλέον έντονες κλινικές εκδηλώσεις από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και τον υποθάλαμο (ασθενής #6) και ο άλλος είχε την περισσότερο εκτεταμένη καταστροφή στην αξονική τομογραφία του εγκεφάλου (ασθενής #4). Τέσσερις από τους 7 ασθενείς (57%) είχαν –επιπροσθέτως προς τη διαταραχή της

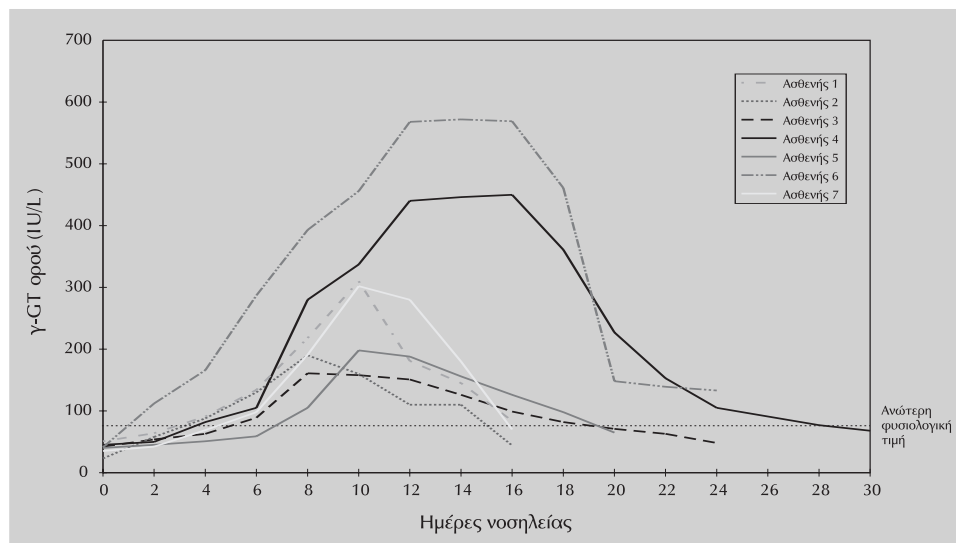
Πίνακας 1. Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με χολόσταση μετά από οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ομάδα Α).

Α/α	Φύλο	Ηλικία (έτη)	γ-GT ^a	SAP ^a	Ολική χολερυθρίνη ^a	Κλίμακα κώματος Γλασκώβης	Εκδηλώσεις ΑΝΣ	Εγκεφαλική βλάβη		Σίτιση	Εύρος χοληφόρου πόρου	Χορήγηση δεξαμεθαζόνης
								Τύπος	Εντόπιση			
1	A	62	4,49	0,63	1,0	3	(b, c, d)	E	K, B (Δ)	Παρεντερική	7 mm	+
2	Θ	67	2,75	1,13	1,0	3	(c, d)	E	K, B (Δ)	Παρεντερική	8 mm	+
3	A	73	2,33	1,29	1,0	3	(b, c)	E	B (Δ)	Παρεντερική	7 mm	+
4	Θ	71	6,52	2,26	1,78	4	(b, c, d)	E, Αι	K, B (Δ)	Παρεντερική	8 mm	+
5	Θ	82	2,87	2,56	1,22	3	(b, c)	E	K, B (A)	Εντερική	8 mm	-
6	A	57	8,25	2,13	1,78	4	(b, c, d, e)	E	I (Δ)	Παρεντερική	8 mm	+
7	A	79	4,38	1,49	2,44	3	(b, c)	E, Αι	K, B (A)	Παρεντερική	8 mm	+

a= Μέγιστες παρατηρηθείσες τιμές. Εκφρασμένες σε × ΑΦΤ (ανώτερη φυσιολογική τιμή). b= Συστολική ή και διαστολική πίεση >140/90 mmHg, και ταχυκαρδία (>100 σφύξεις/μίν) σε δύο τουλάχιστον περιπτώσεις (διαφορετικές ημέρες). c= Εμφανής και απρόσφορα υπερβολική εφίδρωση. d= Περιφερική αγγειοδιαστολή, ερυθρότητα προσώπου. e= Απρόσφορες εκρήξεις οργής-δακρύων. ΑΝΣ: Αυτόνομο νευρικό σύστημα. E: Έμφρακτο, Αι: Αιμορραγία. K: Κροταφικά, B: Βρεγματικά, I: Ινιακά. (A): Αριστερά, (Δ): Δεξιά.



Εικόνα 1. Διακύμανση δραστηριότητας αλκαλικής φωσφατάσης (SAP) στον ορό ασθενών με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και χολόσταση.



Εικόνα 2. Διακύμανση δραστικότητας γ-γλουταμυλικής τρανσπεπτιδάσης (γ-GT) στον ορό ασθενών με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και χολόσταση.

SAP και της γ-GT- και αύξηση της ολικής και άμεσης χολερυθρίνης. Πέντε από τους 7 ασθενείς (71%) εμφάνιζαν επίσης αύξηση της AST ή και της ALT. Στους ασθενείς της ομάδας A, το εύρος του κοινού χοληδόχου πόρου, όπως μετρήθηκε με υπερηχογραφία, κατά την περίοδο αύξησης της SAP και της γ-GT, ήταν $7,7 \pm 0,5$ mm (εύρος 7–8). Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε ευρήματα απόφραξης. Και οι 7 ασθενείς επιβίωσαν του ΑΕΕ, αλλά με ποικίλα νευρολογικά ελλείμματα.

Από τους υπόλοιπους 151 ασθενείς, οι οποίοι δεν παρουσίαζαν διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, 21

ασθενείς, που επιλέχθηκαν τυχαία, συγκρίσιμοι ως προς την ηλικία (± 3 έτη) και το φύλο με τους ασθενείς της ομάδας A, χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες (ομάδα B).

Τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά τους, συγκρινόμενα με αυτά των ασθενών της ομάδας A, φαίνονται στον πίνακα 2. Οι ασθενείς της ομάδας B, σε αντίθεση με αυτούς της ομάδας A, είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες στην κλίμακα κώματος Γλασκώβης ($1,9 \pm 0,7$ έναντι $3,4 \pm 0,8$, $P < 0,001$) και κανένας δεν παρουσίασε ή ανέπτυξε ανωμαλίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος ($P < 0,001$). Οκτώ από τους 21 ασθενείς (38%)

Πίνακας 2. Εργαστηριακά και κλινικά χαρακτηριστικά και θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ή χωρίς διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας, που ακολουθούσαν την εγκατάσταση οξέος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Παράμετρος	Ασθενείς (n=7)	Μάρτυρες (n=21)	Στατιστική αξιολόγηση
Φύλο (άνδρες, %)	4 (57%)	11 (52%)	NS
Ηλικία (έτη)*	$70,2 \pm 8,9$	$73,7 \pm 10,7$	NS
γ-GT (IU/L)*	311 ± 139	$45 \pm 7,5$	$P < 0,001$
SAP (IU/L)*	218 ± 86	93 ± 21	$P < 0,001$
AST (IU/L)*	46 ± 8	$32,4 \pm 6,1$	$P < 0,001$
ALT (IU/L)*	56 ± 12	$33,6 \pm 4,0$	$P < 0,001$
Ολική χολερυθρίνη (mg/dL)*	$1,3 \pm 0,5$	$0,83 \pm 0,11$	$P < 0,05$
Βαθμός κώματος (κλίμακα Γλασκώβης)*	$3,4 \pm 0,8$	$1,9 \pm 0,7$	$P < 0,001$
Διαταραχές ΑΝΣ (% ασθενών)	7 (100%)	Κανένας	$P < 0,001$
Διάμετρος χοληδόχου πόρου (mm)*	$7,7 \pm 0,5$	$4,7 \pm 0,6$	$P < 0,001$
Χορήγηση δεξαμεθαζόνης (% ασθενών)	6 (86%)	Κανένας	$P < 0,001$
Διατροφή (εντερική/παρεντερική)	1/6 (17%)	8/13 (38%)	NS

Ανώτερα όρια φυσιολογικών τιμών: γ-GT 69 IU/L, SAP 133 IU/L, AST 39 IU/L, ALT 54 IU/L, ολική χολερυθρίνη 1,1 mg/dL.

*Μέση τιμή \pm SD, ΑΝΣ=Αυτόνομο νευρικό σύστημα, NS=Στατιστικώς μη σημαντικό.

σιζόνταν μέσω ρινογαστρικού συστήματος και κανένας δεν ελάμβανε δεξαμεθαζόνη ($P < 0,001$). Στην ομάδα Β, οι μέγιστες μέσες τιμές της SAP και της γ -GT έφθασαν το 0,70 (εύρος 0,37–0,94) και 0,65 (εύρος 0,46–0,84) του ΑΟΦ, αντίστοιχα. Επιπλέον, τα επίπεδα της AST, της ALT και της ολικής και άμεσης χολερυθρίνης παρέμεναν πάντα μέσα στο φυσιολογικό εύρος τιμών. Κανένας από τους ασθενείς της ομάδας Β δεν παρουσίασε διάταση του κοινού χοληδόχου πόρου ($4,7 \pm 0,6$ mm, $P < 0,001$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα οξέα ΑΕΕ είναι μεταξύ των κυριάρχων αιτίων νοσηρότητας και θνητότητας στους ηλικιωμένους. Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών με οξέα ΑΕΕ, ένζυμα που συνήθως δείχνουν χολόσταση, όπως η SAP και η γ -GT, ανευρίσκονται αυξημένα. Τέτοιες αλλαγές μπορεί να μη σχετίζονται με το ΑΕΕ, αλλά με καταστάσεις που προηγούνται ή συνυπάρχουν με το ΑΕΕ, όπως κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης,^{13,14} βακτηριακές λοιμώξεις,¹⁵ προϋπάρχουσες νόσοι, όπως χρόνια ηπατοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή λήψη διαφόρων φαρμάκων.^{16,17}

Πάντως, υπάρχει και ένας αριθμός ασθενών με ΑΕΕ, στους οποίους τα αυξημένα επίπεδα της SAP και της γ -GT δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλους παράγοντες και έτσι αποδίδονται στο ΑΕΕ αυτό καθαυτό. Η βλάβη του εγκεφάλου και η συνακόλουθη καταστροφή τμήματος του αρτηριακού του δικτύου έχει θεωρηθεί ότι αποτελεί την αιτία της αύξησης της SAP και της γ -GT και όχι κάποια χολοστατική δράση στο ήπαρ.^{6–8} Αυξημένη ενζυμική δραστηριότητα της SAP και της γ -GT ανευρίσκονται, επίσης περιστασιακά, σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου, που μάλιστα έχουν υποδειχθεί ως δείκτες σοβαρότητας της νόσου,^{1,10} ή ακόμη και σε εκτεταμένα έμφρακτα του πνεύμονα ή του νεφρού.¹ Ωστόσο, στην πλειονότητα των ασθενών με ΑΕΕ, τα επίπεδα της SAP και της γ -GT, αν και αυξημένα, παραμένουν μέσα στο εύρος των φυσιολογικών τιμών. Μόνο σε μια μειοψηφία των ασθενών τα επίπεδα της SAP και της γ -GT στον ορό υπερβαίνουν τα ανώτερα φυσιολογικά όρια και θεωρούνται δείκτες κακής πρόγνωσης.⁷

Στην παρούσα μελέτη, μόνο 7 από τους 169 ασθενείς (4,1%) με οξύ ΑΕΕ παρουσίασαν παθολογικά και σημαντικά αυξημένα επίπεδα SAP και γ -GT. Τα ευρήματα από τη μελέτη αυτή δύσκολα θα υποστήριζαν βλάβη των αγγείων του εγκεφάλου. Οι αυξήσεις της SAP και της γ -GT στον ορό, που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς

μας, συνοδεύονταν, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, από σημαντικά αυξημένα επίπεδα ολικής και άμεσης χολερυθρίνης, αύξηση των επιπέδων της AST και ALT και από σημαντική διάταση του κοινού χοληδόχου πόρου, συγκριτικά με τους 21 μάρτυρες με οξέα ΑΕΕ, αλλά χωρίς αύξηση της SAP και της γ -GT.

Τα ανωτέρω δείχνουν μάλλον την ύπαρξη χολοστατικού μηχανισμού, παρά αυτή καθαυτή βλάβη του εγκεφάλου. Ωστόσο, στους ασθενείς αυτούς είχαν αποκλειστεί, με πολύ αυστηρά μάλιστα κριτήρια, όλα τα γνωστά αίτια χολόστασης.

Οι ασθενείς μας με ΑΕΕ και αυξημένα χολοστατικά ένζυμα είχαν έναν αριθμό κοινών κλινικών χαρακτηριστικών, π.χ. βαθύ κόμα κατά την έναρξη της νόσου, κλινικά σημεία δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και όλοι, εκτός από έναν, δεν σιζόνταν εντερικά. Η συσχέτιση των κλινικών σημείων δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος με τη χολόσταση είναι πολύ ενδιαφέρουσα. Στον άνθρωπο και σε πειραματόζωα, τα ΑΕΕ ακολουθούνται από υπερβολική δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος και των επινεφριδίων, που πηγάζει από ειδικά κέντρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως η αμυγδαλή και η νησίδα,^{18–21} και από υπερβολική αύξηση στα επίπεδα των κατεχολαμινών του ορού, που προέρχονται από το μυελό των επινεφριδίων. Είναι επίσης γνωστό από πειράματα σε ζώα ότι η στελεχιαία βαγοτομή οδηγεί σε αυξημένο τόνο του σφιγκτήρα του Oddi και σε ελαφρά διάταση της χοληδόχου κύστης και του κοινού χοληδόχου πόρου.^{22–25} Η δράση αυτή έχει αποδοθεί σε πάρεση του πνευμονογαστρικού νεύρου και, επίσης, σε παροδική αναστολή της έκκρισης χολοκυστοκινίνης. Η τονικότητα του σφιγκτήρα του Oddi είναι γνωστό ότι ρυθμίζεται από νευροδιαβιβαστές, όπως η ακετυλοχολίνη, οι εγκεφαλίνες, η αδρεναλίνη και η νοραδρεναλίνη, και από ορμόνες όπως η χολοκυστοκινίνη, η μοτιλίνη, το VIP, καθώς και από το NO.^{22–26} Μεταξύ των γευμάτων, ο σφιγκτήρας διατηρεί έναν ελάχιστο τόνο, εμποδίζοντας την κένωση του κοινού χοληδόχου πόρου. Μετά το γεύμα ο τόνος του σφιγκτήρα μειώνεται, διευκολύνοντας την κένωση της χοληδόχου κύστης και του χοληδόχου πόρου μέσα στον αυλό του δωδεκαδακτύλου.²⁶ Είναι πιθανό, γι' αυτόν το λόγο, ότι η έντονη διέγερση του συμπαθητικού και η έκκριση των κατεχολαμινών και πιθανόν η πάρεση του πνευμονογαστρικού, λόγω της σοβαρής και εκτεταμένης βλάβης των εγκεφαλικών κέντρων, σε συνδυασμό με την παροδική διακοπή της από του στόματος σίτισης (αναστολή της χολοκυστοκινίνης και άλλων εντερικών ορμονών), να οδηγούν σε ανώμαλη και παρατεταμένη αύξηση του τόνου (σπασμός;) του

σφιγκτήρα του Oddi, με αποτέλεσμα τη βιοχημική, αλλά και κλινικά εμφανή χολόσταση σε μια μειονότητα ασθενών με εκτεταμένο οξύ ΑΕΕ.

Συμπερασματικά, σε ορισμένους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ και κλινική ένδειξη έντονης δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορεί να αναπτυχθεί παροδική χολόσταση με ταυτόχρονη αύξηση ενζύμων ή

και χολερυθρίνης. Ευρήματα από την παρούσα μελέτη δείχνουν ότι το φαινόμενο αυτό θα ήταν δυνατόν να αποδοθεί σε αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος και των επινεφριδίων και στην προκαλούμενη αύξηση του τόνου του σφιγκτήρα του Oddi, ενώ η καταστροφή της αγγειακής κοίτης του εγκεφάλου πιθανόν να έχει έναν επιπρόσθετο ρόλο.

ABSTRACT

Cholestasis in acute stroke: An investigation of its prevalence and etiology

N. SEVASTOS, S.P. SAVVAS, P.I. RAFAILIDIS, E.K. MANESIS

Academic Department of Medicine, "Hippokration" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(3):247-253

OBJECTIVE At the acute phase of cerebrovascular accidents a rise in liver cholestatic enzymes and/or bilirubin are occasionally observed, usually ascribed to co-morbid conditions. This study investigated the frequency and possible etiology of this phenomenon. **METHOD** Prospective evaluation for post-admission biochemical cholestasis of all patients hospitalized with acute stroke during a 21-month period. **RESULTS** Of 169 consecutive patients, 18 (10.7%) developed increased levels of serum alkaline phosphatase (SAP) and γ -glutamyltranspeptidase (γ -GT). In 7 (4.1%; 4 males, 3 females; median age 70, range 57-82 years), no cause for cholestasis could be found, and they were further evaluated (group A). They were compared to 21 of the remaining patients without cholestasis, matched for age and sex (group B). Group A patients were in deeper coma than control cases (Glasgow Coma Scale 3.4 ± 0.8 vs 1.9 ± 0.7 , $P < 0.001$), associated with severe autonomic and hypothalamic involvement, while no such manifestations were present in group B ($P < 0.001$). In group A patients, γ -GT and SAP increased from the 3rd-6th day to the 11th-25th day of hospitalization, median levels reaching 4.38 (range 2.33-8.25) and 1.49 (range 0.63-2.56) times the upper limit of normal, respectively. Serum ALT, total and direct bilirubin also increased in group A but not in group B. The common bile duct was significantly wider in group A than in group B (mean 7.7 ± 0.5 vs 4.7 ± 0.6 mm, $P < 0.001$), without apparent obstruction. **CONCLUSIONS** Transient cholestasis may occur in 4.1% of patients following acute stroke. It is associated with deeper coma, autonomic and hypothalamic involvement and common bile duct dilatation without obstruction. Its exact nature is still not understood, but it may be due to inordinate hypertony of the sphincter of Oddi.

Key words: Catecholamines, Cerebrovascular accident, Cholestasis

Βιβλιογραφία

1. WALLACH J. Cardiovascular diseases. In: Wallach J (ed) *Interpretation of diagnostic tests*. 6th ed. Little, Brown & Co, Boston, 1996:120
2. KAPLAN MM. Alkaline phosphatase. *Gastroenterology* 1972, 62:452-468
3. GOLDBERG DM. Structural, functional and clinical aspects of gamma-glutamyl transferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1980, 12:1-58
4. WHITFIELD JB. Gamma glutamyl transferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 2001, 38:263-355
5. YAMASHITA M, SASAKI M, MII K, TSUZUKI M, TAKAKURA K, YOSHINOYA S ET AL. Measurement of serum alkaline phosphatase isozyme I in brain-damaged patients. *Neurol Med Chir* 1989, 29:995-998
6. NAND N, GUPTA S, SHARMA M, KHOSLA SN, SAINI AS, LAL H. Evaluation of enzymes in serum and cerebrospinal fluid in cases of cerebrovascular accidents. *Angiology* 1987, 38:750-755
7. D'ERASMO E, ACCA M, MEDICI F, PISANI D. Clinical aspects of early increase in serum gamma-glutamyl transferase in cerebral infarction. *Biomed Pharmacother* 1993, 47:89-92
8. MEYER J, MISCHECK U, VEYHL M, HENZEL K, GALLA HJ. Blood-brain barrier characteristic enzymatic properties in cultured brain capillary endothelial cells. *Brain Res* 1990, 514:305-309

9. HAROON ZA, WANNENBURG T, GUPTA M, GREENBERG CS, WAL-LIN R, SANE DC. Localization of tissue transglutaminase in human carotid and coronary artery atherosclerosis: Implications for plaque stability and progression. *Lab Invest* 2001, 81:83–93
10. EMDIN M, PASSINO C, MICHELASSI C, TITTA F, LABBATE A, DONATO L ET AL. Prognostic value of serum gamma-glutamyl transferase activity after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001, 22:1802–1807
11. TEASDALE G, JENNETT B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974, ii:81–84
12. CAPLAN LR. *Caplan's stroke, a clinical approach*. 3rd ed. Butterworth-Heinemann, Boston, 2000
13. BOTS ML, SALONEN JT, ELWOOD PC, NIKITIN Y, FREIRE DE CONCALVES A, INZITARI D ET AL. Gamma-glutamyltransferase and risk of stroke: The Eurostroke project. *J Epidemiol Community Health* 2002, 56(Suppl 1):i25–i29
14. JOUSILAHTI P, RASTENYTE D, TUOMILEHTO J. Serum gamma-glutamyl transferase, self-reported alcohol drinking, and the risk of stroke. *Stroke* 2002, 33:1163–1164
15. MOSELEY RH. Sepsis and cholestasis. In: Gitlin N, Jensen DM (eds) *Clinics in liver disease*. Philadelphia, Saunders, 1999, 3:465–475
16. LEWIS JH, ZIMMERMAN HJ. Drug and chemical-induced cholestasis. In: Gitlin N, Jensen DM (eds). *Clinics in liver disease*. Philadelphia, Saunders, 1999, 3:433–464
17. WEGMANN C, MUNZENMAIER R, DORMANN AJ, HUCHZERMEYER H. Ticlopidine-induced acute cholestatic hepatitis. *Dtsch Med Wochenschr* 1998, 123:146–150
18. CECHETTO DF. Experimental cerebral ischemic lesions and autonomic and cardiac effects in cats and rats. *Stroke* 1993, 24(Suppl 12):16–19
19. OPPENHEIMER SM. Neurogenic cardiac effects of cerebrovascular disease. *Curr Opin Neurol* 1994, 7:20–24
20. OPPENHEIMER SM, HACHINSKI VC. The cardiac consequences of stroke. *Neurol Clin* 1992, 10:167–176
21. SMITH KE, HACHINSKI VC, GIBSON CJ, CIRIELLO J. Changes in plasma catecholamine levels after insular damage in experimental stroke. *Brain Res* 1986, 375:182–185
22. CHUTTANI R, CARR-LOCKE DL. Motility and dismotility of the biliary tract and sphincter of Oddi. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, Scharshmidt BF, Feldman M, Cello JP (eds) *Gastrointestinal disease*. 5th ed. Philadelphia, W.B. Saunders & Co, 1993:1777–1787
23. PITT HA, DOTY JE, ROSLYN JJ, DENBESTEN L. The role of altered extrahepatic liver function in the pathogenesis of gallstones after vagotomy. *Surgery* 1981, 90:418–425
24. PITT HA, DOTY JE, DENBESTEN L. Increased intra-gallbladder pressure response to cholecystokinin-octapeptide following vagotomy and pyloroplasty. *Surg Res* 1983, 35:325–331
25. HUTTON SW, SIEVERT CE Jr, VENNES JA, DUANE WC. Inhibition of gallstone formation by sphincterectomy in the prairie dog: Reversal by atropine. *Gastroenterology* 1982, 82:1308–1313
26. ELTA GH. Motility and dismotility of the biliary tract and sphincter of Oddi. In: Feldman M, Feldman LS, Sleisenger MH (eds) *Gastrointestinal and liver disease*. 7th ed. Philadelphia, W.B. Saunders & Co, 2002:1043–1050

Corresponding author:

E.K. Manesis, 114 Vasilissis Sophias Ave., GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: emanesis@internet.gr