

# APOLIPOPROTEÍNA A1 E LITÍASE BILIAR NA CIRROSE HEPÁTICA

JOÃO BARANDA, PAULA MINISTRO, PEDRO AMARO, ALBANO ROSA, ISIDORO PIMENTA,  
ANTONIO DONATO, DINIZ DE FREITAS  
Serviço de Gastrenterologia. Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC). Coimbra

## RESUMO

Estudaram-se prospectivamente 67 doentes do sexo masculino com cirrose hepática, internados no nosso Serviço ao longo de um ano. A litíase biliar foi detectada em 37 % dos doentes. A ocorrência de litíase não se mostrou dependente da idade, do peso ou da severidade da doença hepática. A bilirrubinemia total foi significativamente mais elevada nos doentes com litíase ( $p < 0,05$ ). Os níveis de apolipoproteína A1 (Apo A1) revelaram-se mais baixos nos litíasicos ( $p < 0,005$ ). A Apo A1 foi o único factor que se associou de modo independente com a probabilidade de ocorrência de litíase.

## SUMMARY

### Apolipoprotein and Biliary Lithiasis in Hepatic Cirrhosis

A prospective study was performed in 67 male patients with cirrhosis, admitted in our Department during one year. Biliary lithiasis was found in 37 % of patients. The occurrence of lithiasis was not related to age, weight or severity of liver disease. Seric total bilirubin was higher in lithiasic patients ( $p < 0,05$ ). Apolipoprotein A1 levels were lower in those ones with lithiasis ( $p < 0,005$ ). Apolipoprotein A1 was the only factor associated independently with the finding of lithiasis.

## INTRODUÇÃO

A litíase biliar ocorre dum modo significativamente mais frequente nos cirróticos que na população em geral<sup>1-3</sup>.

A sua prevalência ronda os 10% numa população adulta sem hepatopatia, atingindo os 25% nos cirróticos<sup>1</sup>.

A elevada prevalência de litíase nos cirróticos tem sido atribuída a vários factores tais como a hipoquinésia da vesícula biliar, quiçá mediada pelo hiperestrogenismo<sup>4</sup>, e a hiperbilirrubinémia<sup>5</sup>.

Recentemente, tem sido sugerida a possibilidade de baixos níveis biliares de apolipoproteína A1 (Apo A1) poderem estar implicados na patogénese da litíase biliar<sup>6,7</sup>.

A Apo A1, apoproteína componente das lipoproteínas de alta densidade (HDL), encontra-se diminuída nos cirróticos existindo uma correlação negativa entre os níveis desta substância e o grau de fibrose hepática<sup>8</sup>; i.e., quanto maior o grau de fibrose menores os níveis de Apo A1.

Por último, sabe-se que a concentração de Apo A1 na bília é dependente da sua concentração sérica<sup>9,10</sup>.

Com bases nestes pressupostos, levamos a cabo um trabalho num grupo de cirróticos do nosso Serviço com o intuito de avaliar se os níveis séricos de Apo A1 se correlacionavam com a existência de litíase.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudaram-se prospectivamente 67 doentes do sexo masculino, com cirrose hepática, internados no nosso Serviço ao longo de um ano. A todos foi realizada uma ecografia abdominal e uma endoscopia digestiva alta, para além de colheitas de sangue com vista à determinação da albuminémia, bilirrubinémia, protrombinémia e níveis séricos de Apo A1.

### - Diagnóstico de cirrose hepática

O diagnóstico de cirrose hepática (CH), fundamental para a inclusão dos doentes no estudo, foi efectuado com base em critérios histológicos em 31 doentes. Nos restantes 36 o diagnóstico de CH firmou-se com base nos seguintes critérios:

– sinais de hipertensão portal com estigmas de doença hepática crônica (aranhas vasculares, ginecomastia ou hipogonadismo), associada a um dos seguintes elementos:

- . ascite
- . encefalopatia
- . sinais laboratoriais de insuficiência hepática (aumento da bilirrubinemia, diminuição da albuminemia, protrombinemia < 70%).

**- Diagnóstico de litíase biliar**

O diagnóstico de litíase biliar assentou em critérios ecográficos.

**- Caracterização da amostra**

Todos os doentes eram do sexo masculino. A média de idades era de  $56,4 \pm 12,2$  anos.

**- Etiologia da cirrose**

- . alcoólica (62 doentes)
- . vírus da hepatite B (3 doentes)
- . álcool + vírus da hepatite C (1 doente)
- . cirrose biliar secundária (1 doente)

**- Protocolo**

Foi elaborada previamente uma ficha onde foram sempre registados os dados relativos a:

- . idade
- . peso
- . existência ou não de ascite e encefalopatia
- . valores de albuminemia, bilirrubinemia total e protrombinemia
- . ecografia abdominal (existência ou não de litíase, ascite e de esplenomegália; de avaliação da textura hepática)
- . endoscopia digestiva alta (varizes esofágicas? gástricas?)

Os doentes eram classificados funcionalmente nas classes A (score 5-6), B (score 7-9) e C (score 10-15) de Child-Pugh (11).

**- Análise estatística**

O tratamento estatístico foi realizado num computador Macintosh®, pelo t de Student (one tail; two group tests) e por análise multivariada, usando o programa Statview™.

**- Doseamento dos níveis séricos de Apo A1**

Os níveis séricos de Apo A1 foram determinados por nefelometria no Sector de Imunologia do Serviço de Patologia Clínica dos H.U.C, utilizando o kit comercial Apolipoprotein A-1 reagent™ (Beckman Instruments, Inc., Galway, Ireland).

**RESULTADOS**

A litíase ocorreu em 37% dos cirróticos (25 dos 67 doentes), (fig. 1).

A idade média dos cirróticos com litíase era de  $57,1 \pm 13,5$  anos e a daqueles sem litíase de  $56,1 \pm 11,5$  anos.

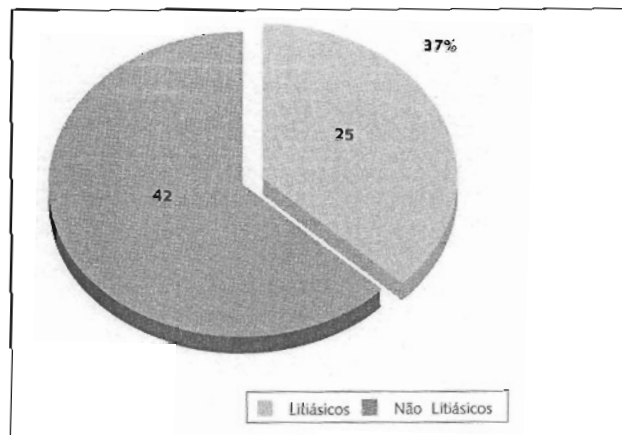


Fig. 1 – Litíase biliar na cirrose

As diferenças não se revelaram significativas ( $p=0,37$ ; NS, (fig. 2).

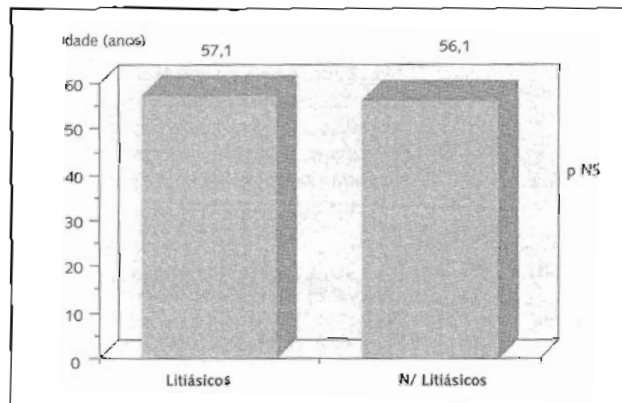


Fig. 2 – Litíase biliar e idade na cirrose

No tocante ao peso também não constatámos diferenças com significado estatístico. Nos doentes litíásicos o peso médio era de  $70,6 \pm 10,5$  kg e nos não litíásicos de  $68,8 \pm 8,4$  Kg ( $p=0,26$ ; NS), (fig. 3).

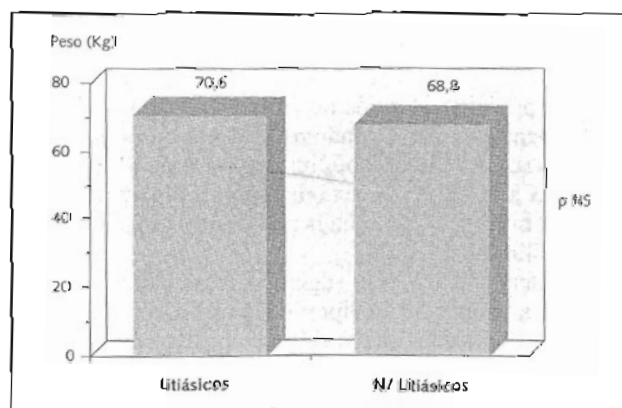


Fig. 3 – Litíase biliar e peso na cirrose

O score de Child-Pugh era, em média, mais elevado nos cirróticos litíásicos do que nos cirróticos sem litíase ( $9,3 \pm 1,8$  vs  $8,8 \pm 2,3$ ), ( $p=0,15$ ; NS), (fig. 4).

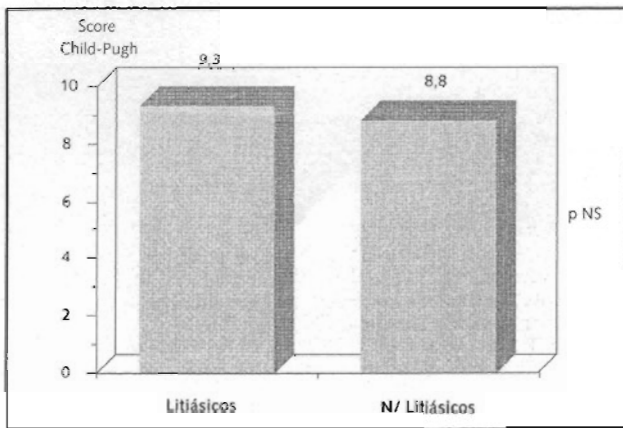


Fig. 4 – Litíase e Score de Child-Pugh na cirrose

Encontrámos, sim, diferenças estatisticamente significativas nos valores séricos de bilirrubina total (BT) e Apo A1 entre os dois grupos de cirróticos com e sem litíase.

A BT sérica era maior nos litiásicos do que nos não litiásicos ( $3,1 \pm 1,9$  vs  $2,4 \pm 1,3$  mg%), ( $t=1,7$ ;  $p < 0,05$ ), (fig. 5).

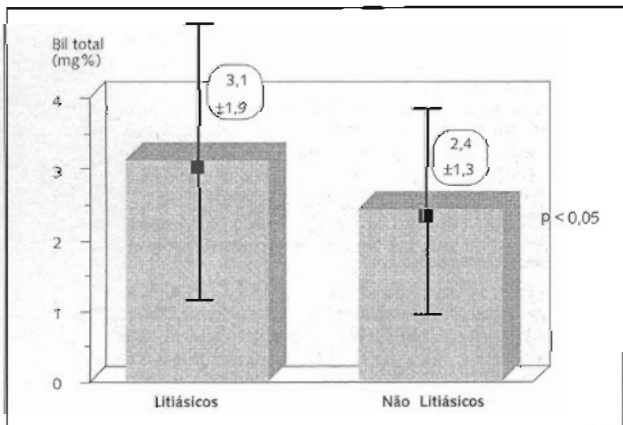


Fig. 5 – Litíase biliar e BT na cirrose

Os níveis séricos de Apo A1 eram de  $64,9 \pm 32,2$  mg% nos doentes com litíase e de  $87,3 \pm 33,2$  mg% naqueles sem litíase ( $t=2,72$ ;  $p < 0,005$ ), (fig. 6)

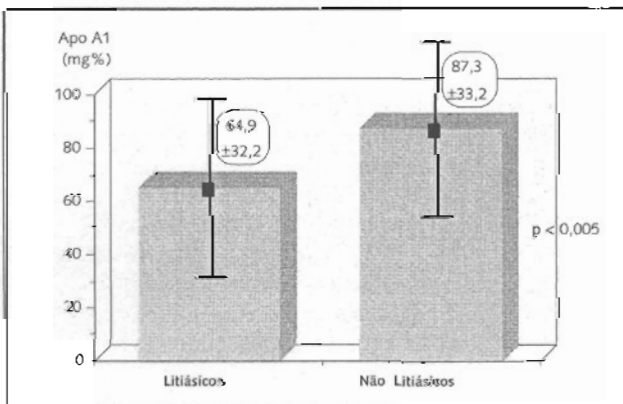


Fig. 6 – Litíase biliar e Apo A1 na cirrose

O único factor preditivo independente do risco de ocorrência de litíase foi a Apo A1 ( $r = 0,318$ ;  $p < 0,01$ ).

DISCUSSÃO

Constatámos uma prevalência de litíase nos cirróticos (37%) que está em consonância com o referido na literatura<sup>1,4</sup>, havendo mesmo autores que relatam uma prevalência de litíase em cirróticos superior a 50%<sup>12</sup>.

A idade e o peso, factores que reconhecidamente podem predispor à litíase<sup>13</sup>, eram estatisticamente iguais nos grupos de doentes com e sem litíase. Este facto, por nós evidenciado, é-o também por outros autores<sup>2,14,15</sup>.

A severidade da doença hepática, atestada através do score de Child-Pugh, também não parece estar associada à ocorrência de litíase, pois a diferença entre o score médio dos litiásicos e dos não litiásicos não é estatisticamente relevante.

Esta ilacção está de acordo com algumas referências da literatura<sup>15,16</sup> e com um trabalho por nós levado a cabo em 1993<sup>17</sup>, em que concluímos que a prevalência de litíase era maior nas classes B e C de Child-Pugh mas que as diferenças relativamente à classe A não eram significativas. No tocante a este ponto há, contudo, vasta discordância, pois é possível encontrar na literatura referência a estudos onde se constata uma frequência mais elevada de litíase nos casos de doença hepática mais severa<sup>1-4</sup>.

É unicamente em relação à BT e à Apo A1 que encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com e sem litíase.

No respeitante aos níveis séricos de BT verifica-se que estes são mais elevados nos litiásicos ( $3,1$  vs  $2,4$  mg%), ( $t=1,7$ ;  $p < 0,05$ ). Tal é referido na literatura<sup>5</sup> e reforça a importância de altos níveis de BT na patogénese da litíase biliar nos cirróticos.

No que toca à Apo A1 verificamos diferenças mais relevantes do ponto de vista estatístico. Enquanto que nos cirróticos litiásicos os valores médios desta substância são de  $64,9$  mg%, naqueles sem litíase os níveis de Apo A1 são francamente maiores, em média  $87,3$  mg% ( $t=2,72$ ;  $p < 0,005$ ). Verificámos que somente os níveis de Apo A1, e não os de BT, se associavam independentemente com a probabilidade de ocorrência de litíase.

Estes dados sugerem fortemente um papel de destaque para a Apo A1 no respeitante à patogenia da litíase biliar, o que aliás é corroborado por alguns autores<sup>6,7</sup>. Níveis baixos de Apo A1 no soro, e consequentemente na bilis, estariam associados a um maior risco de litíase devido à perda da função antiagregante da Apo A1<sup>6,7</sup>.

Num dos artigos atrás citados<sup>7</sup> Ohta et al debruçaram-se sobre os mecanismos que poderiam levar ao aparecimento de cálculos de colesterol intra-hepáticos. Esta é uma situação extremamente rara, mas mesmo assim os autores apresentam uma casuística de seis doentes. Factores como a infecção e a hemólise, que justificam perfeitamente a ocorrência de cálculos pigmentares<sup>13</sup>, não explicam o aparecimento destes cálculos de colesterol intra-hepáticos. Ohta através de estudos imunoquímicos demonstrou uma actividade diminuída de Apo A1 nos canais biliares preenchidos por cálculos de colesterol.

Um estudo doutro japonês, Tazuma,<sup>10</sup> sugere que a eficácia do tratamento com ácido ursodesoxicólico na litíase biliar poderia ser mediada, em parte, pela elevação dos níveis de Apo A1.

Parecendo inquestionável a relevância da Apo A1 no aparecimento de litíase biliar na população em geral, é fácil e lógico admitir que nos cirróticos, onde encontramos níveis baixos de Apo A1, este factor assumia particular preponderância, tanto mais que outros factores, consabidamente considerados como de risco numa população saudável (como a idade e o peso), não o são na cirrose.

Apesar da função antiagregante da Apo A1 ser relevante sobretudo na gênese dos cálculos de colesterol (que são menos prevalentes que os pigmentares nos cirróticos), não é de excluir um papel para as concentrações baixas desta substância no processo litogénico dos cirróticos, isto porque, grande parte dos cálculos nestes doentes não serão do tipo pigmentar *puro*, mas sim mistos<sup>18</sup>. Este facto poderá justificar os resultados a que chegámos.

## CONCLUSÃO

1 – Baixos níveis séricos de Apo A1 nos cirróticos correlacionam-se positivamente com a probabilidade de ocorrência de litíase e poderão contribuir, para além doutros factores como a hiperbilirrubinémia, para justificar a elevada prevalência da doença litíásica nos cirróticos.

2 – Estudos subsequentes com maior número de doentes e compreendendo mulheres são necessários, nomeadamente trabalhos em que os níveis séricos de estrogénios possam ser determinados e o tipo dos cálculos inferido com rigor.

## BIBLIOGRAFIA

1. IBER FL, CARUSO G, POLEPALLE C, KUCHIPUDI V, CHINOV M: Increasing prevalence of gallstones in male veterans with alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1593-6

2. SHEEN IS, LIAW YF: The prevalence and incidence of cholecystolithiasis in patients with chronic liver diseases: a prospective study. *Hepatology* 1989; 9: 538-40
3. ACALOVSKI M, BADEA R, DUMITRASCU D, VARGA C: Prevalence of gallstones in liver cirrhosis: a sonographic survey. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 954-6
4. FORNARI F, CIVARDI G, BUSCARINI E et al: Cirrhosis of the liver. A risk factor for development of cholelithiasis in males. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 1403-8
5. ALVARO D, ANGELICO M, GANDIN C, CORRADINI SG, CAPOCACCIA L: Physico-chemical factors predisposing to pigment gallstones formation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1990; 10: 228-34
6. SOLOWAY RD: Primary cholesterol hepatolithiasis: a disease with different pathogenesis. *Hepatology* 1993; 17: 737-38
7. OHTA T, NAGAKAWA T, TAKEDA T et al: Histological evaluation of the intrahepatic biliary tree in the intrahepatic cholesterol stones, including immunohistochemical staining against apolipoprotein A-1. *Hepatology* 1993; 17: 531-37
8. POYNARD T, ABELLA A, PIGNON JP, NAVEAU S, LELUC R, CHAPUT JC: Apolipoprotein A1 and alcoholic liver disease. *Hepatology* 1986; 6: 1391-95
9. POYNARD T, LONJON I, MATHURIN PH et al: La diminution de la concentration sérique de l'apolipoprotéine A1 (apo-A1) est-elle un facteur de risque de lithiase biliaire chez les buveurs excessifs?. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17(2Suppl): A35
10. TAZUMA S, SASAKI H, MIZUNO S et al: Effect of ursodeoxycholic acid administration on nucleation time in human gallbladder bile. *Gastroenterology* 1989; 97: 173-78
11. PUGH RNH, MURRAY-LYON IM, DAWSON JL, PIETRONI MC, ROGER WILLIAMS: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit J Surg* 1973; 60:646-9
12. STEINBERG HV, BECKETT WW, CHEZMAR JL, TORRES WE, MURPHY FB, BERNARDINO ME: Incidence of cholelithiasis among patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastrointest Radiol* 1988; 13: 347-50
13. SHERLOCK S, DOOLEY J: Gallstones and inflammatory gallbladder diseases. In: Sherlock S and Dooley J, editors. *Diseases of the liver and biliary system*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1993; 562-91
14. ACALOVSKI M, BADEA R, PASCU M: Incidence of gallstones in liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1179-81
15. FINUCCI G, TIRELLI M, BELLON S, et al: Clinical significance of cholelithiasis in patients with decompensated cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 538-41
16. CONTE D, BARISANI D, MANDELLI C, et al: Cholelithiasis in cirrhosis: analysis of 500 cases. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1629-32
17. BARANDA J, MINISTRO F, AMARO P, et al: Litíase biliar na cirrose hepática alcoólica. *Revista de Gastroenterologia e Cirurgia* 1994; XI: 216-22
18. REUBEN A: Gallstones and their consequences. In: Spiro HM editor. *Clinical Gastroenterology*. New York: Mc Graw-Hill, Inc 1993: 873-906