

Phospholipid-Associated Cholelithiasis Syndrome (LPAC): quando suspeitar? Relato de caso

Low-Phospholipid-Associated Cholelithiasis Syndrome (LPAC): when to suspect? Case report

Leticia Scopel Miossi¹, Lara Pin Venturini¹, Julia Dal Bem Assad¹, Jessica Martins Torres¹,
Lívia Zardo Trindade¹, Mariana Poltronieri Pacheco¹

Resumo

Introdução: A Síndrome LPAC (*Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome*) é uma forma rara de colelitíase intra-hepática, associada ao defeito na secreção canalicular de fosfolípidios para a bile. Faz parte do espectro de doenças hepáticas associadas a deficiências do ABCB4/MDR3 e é caracterizada por eventos recorrentes de cólica biliar, colangite aguda ou pancreatite em pacientes após a colecistectomia. **Objetivo:** Relatar um caso suspeito de LPAC de forma a expandir o conhecimento da doença. **Relato de Caso:** Paciente feminino, 39 anos, procurou atendimento por quadro de dor em região de hipocôndrio direito com irradiação para dorso, associada a náuseas e vômitos há dois dias. Relatou primeiro episódio de pancreatite aguda em 2019, com seis episódios subsequentes, sendo o último em abril de 2020 quando foi submetida à colecistectomia videolaparoscópica durante a internação. Desde então, referiu outros três episódios. Alterações laboratoriais incluíam aumento significativo de lipase. Baseado nos critérios clínicos e laboratoriais, estabeleceu-se diagnóstico de pancreatite aguda e por critérios clínicos suspeita-se do diagnóstico de LPAC. **Conclusão:** A síndrome LPAC, apesar de pouco documentada na literatura, deve ser lembrada como hipótese diagnóstica em casos de cólica biliar e pancreatite de origem biliar, que ocorrem mesmo após a colecistectomia ou se manifestam em pacientes jovens sem fatores de risco clássicos para tais doenças.

Palavras chave: Colestase, Ácido ursodesoxicólico, Colelitíase

Abstract

Introduction: Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome (LPAC) is a rare form of intrahepatic lithiasis linked to a defect of phospholipid canalicular secretion into bile. It is part of the spectrum of liver diseases associated with ABCB4/MDR3 deficiencies and is characterized by recurrent events of biliary colic, acute cholangitis, or pancreatitis in patients after cholecystectomy. **Objectives:** To report a suspected case of LPAC to expand the knowledge of this pathology. **Case report:** Patient, female, 39 years old, sought medical attention with pain on the right hypochondrium associated with nausea and vomit that initiated two days ago. The patient reported the first episode of acute pancreatitis in 2019 and six more episodes afterward. In the last episode, on April 2020, cholecystectomy was performed during hospitalization. Three more episodes of acute pancreatitis occurred since then. Elevated lipase levels appeared on laboratory evaluation. Therefore, the diagnosis of acute pancreatitis was made based on clinical and laboratory signs and the diagnosis of LPAC was suspected based on clinical signs. **Conclusion:** Although there is few articles about LPAC syndrome it must be reminded as a differential diagnosis in cases of recurrence of biliary pain, acute pancreatitis after cholecystectomy, and when these events occur in young patients with no classic risk factors for such diseases.

Keywords: Cholestasis, Ursodeoxycholic acid, Cholelithiasis

Introdução

A Síndrome LPAC (*Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome*) é uma forma rara de colelitíase intra-hepática, descrita pela primeira vez em 2001 por Rosmorduc et al, que afeta predominantemente jovens adultos e está associada ao defeito na secreção canalicular de fosfolípidios para a bile⁽¹⁻²⁾. Faz parte do espectro de doenças hepáticas associadas a deficiências

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Curso de Medicina. Vitória – ES - Brasil
Trabalho realizado: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Departamento de Gastroenterologia e Hepatologia. Vitória – ES – Brasil

Correspondência: Mariana Poltronieri Pacheco. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Av. Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luíza – 29045-402 - Vitória - ES - Brasil. E-mail: mariana.pacheco@emescam.br.

Consentimento: O consentimento informado por escrito foi obtido do paciente para a publicação desta e de quaisquer imagens que a acompanham

do ABCB4/MDR3, com 30-50% dos pacientes apresentando mutações nesse gene, e é caracterizada por eventos recorrentes de cólica biliar, colangite aguda ou pancreatite em pacientes após a colecistectomia⁽²⁻⁴⁾. Uma mutação do gene ABCB4, que é responsável pela disfunção de proteína MDR3, causa redução da concentração de fosfatidilcolina biliar, um transportador e solvente de colesterol, logo, sua deficiência implica na redução da solubilização de colesterol, predispondo a precipitação de cálculos nos ductos biliares. A fosfatidilcolina também desempenha uma função protetora ao epitélio biliar, limitando o efeito emulsificante dos sais biliares. Dessa forma, a deficiência de MDR3 resulta na reação inflamatória crônica responsável pelo aumento da GGT (gama glutamil transpeptidase) e a precipitação do colesterol nas vias biliares (litíase intra-hepática)^(2,5).

A prevalência da Síndrome era considerada baixa, porém desconhecida⁽⁶⁾. Dong et al⁽²⁾ em estudo recente com a maior coorte e caso controle em pacientes com LPAC, forneceu a primeira estimativa da prevalência dessa condição em pacientes com colelitíase sintomática: aproximadamente 1% dos pacientes internados com sintomas de cálculo biliar em centros de saúde na França⁽²⁾. É uma síndrome que afeta predominantemente mulheres e adultos jovens, diferentemente da clássica doença de calculosa biliar^(4,7). É definida por pelo menos 02 dos critérios abaixo (Quadro 1).

Quadro 1
Critérios clínicos para o diagnóstico presuntivo ⁽²⁾
<i>Critérios diagnósticos</i>
Início dos sintomas biliares antes dos 40 anos
Focos ecogênicos intra-hepáticos ou microlitíase
Recorrência dos sintomas após colecistectomia

Adaptado de: Dong C, Condat B, Picon-Coste M, Chrétien Y, Potier P, Noblinski B, et al. Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: Prevalence, clinical features, and comorbidities. JHEP Rep. 2020; 3(2):100201⁽²⁾.

Esses critérios foram propostos levando em consideração um número limitado de casos e controles com o objetivo de prever mutações do gene ABCB4⁽²⁾. Mutações essas que estão ausentes em metade ou mais dos pacientes com a síndrome. Portanto, os critérios diagnósticos estabelecidos atualmente podem não abranger todo o espectro clínico manifestado pela LPAC⁽²⁾. Outros critérios diagnósticos menores que podem ser levados em consideração são história familiar de litíase biliar entre parentes de primeiro grau, história progressiva de colelitíase gestacional e resposta ao tratamento com ácido ursodesoxicólico⁽⁸⁻⁹⁾. Além dos critérios diagnósticos, existem aspectos radioló-

gicos, análise da composição da bile coletada durante o cateterismo e pesquisa de mutação do gene ABCB4 que auxiliam no diagnóstico da síndrome.

O diagnóstico precoce da LPAC é importante pois o manejo da síndrome difere da doença calculosa biliar comum⁽²⁾. Por ser uma síndrome com colelitíase intra-hepática, os sintomas e complicações são reduzidos drasticamente com a terapia com ácido ursodesoxicólico⁽²⁾. Além disso, os pacientes exigem monitoramentos específicos, pois há risco potencial de colelitíase intra-hepática da gravidez em mulheres, de doença colelitíase crônica e complicações relacionadas, incluindo cirrose e câncer hepato-biliar, além de complicações cardiovasculares⁽²⁾.

Relato de Caso

O relato foi submetido ao Comitê de Ética com aprovação - CAAE: 46559721.8.0000.5065; Parecer: 4.734.178 - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

F.O.A., feminino, 39 anos, foi admitida no Serviço de Gastroenterologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, em novembro de 2020, por quadro de dor em região de hipocôndrio direito com irradiação para dorso, associada a náuseas e vômitos há 02 dias. Negava febre ou icterícia.

Como antecedentes patológicos relevantes, relatou primeiro episódio de pancreatite aguda em 2019, com 6 episódios subsequentes, sendo o último em abril de 2020 quando foi realizada colangiorenoscopia que evidenciava sinais de pancreatite aguda e microlitíase biliar, sendo submetida à colecistectomia videolaparoscópica durante a internação. Desde então, referiu outros 3 episódios. Como comorbidades, apresenta sobrepeso e possui diagnóstico de hipertensão e dislipidemia, em uso de ciprofibrato 100mg/dia, losartana 100mg/dia e sinvastatina 40mg/dia. Negou etilismo, tabagismo ou uso de outras drogas.

Ao exame físico apresentava abdome atípico, timpânico, doloroso a palpação profunda de região epigástrica, ausência de massas ou visceromegalias palpáveis, sem sinais de defesa ou de irritação peritoneal. Demais sistemas sem alterações.

Os exames laboratoriais à admissão hospitalar constam na Tabela 1. Baseado nos critérios clínicos e laboratoriais, estabeleceu-se diagnóstico de pancreatite aguda.

Iniciado conduta para manejo de pancreatite aguda com boa resposta. Solicitada tomografia computadorizada de abdome na qual constatou ausência de dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas e evidenciou pâncreas com coleções nos espaços peripancreáticos e pararenal anterior esquerdo (Figura 1). Levando em consideração os critérios

Tabela 1

Exames Laboratoriais

Hemoglobina (g/dL)	9,9
Hematócrito (%)	29,3
Leucócitos / Bastões (%)	7.250 / 3
Plaquetas (µL)	232.000
Aspartato aminotransferase – AST (U/L)	35
Alanina aminotransferase – ALT (U/L)	16
Gama glutamil transpeptidase - GGT (U/L)	18
Fosfatase alcalina (U/L)	60
Bilirrubina total (mg/dL)	0,4
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,3
Amilase (UI/L)	92
Lipase (UI/L)	1.238
Proteína C reativa (mg/dL)	99,3
Triglicerídeos (mg/dL)	536

Fonte: Dados da pesquisa.

clínicos, foi aventando o diagnóstico de LPAC e no seguimento pós alta da internação no ambulatório de Hepatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória foi recomendado tratamento com ácido ursodesoxicólico.

Discussão

Primeiramente descrita na França, a LPAC é considerada uma doença rara, porém estima-se que 1 a 5% dos pacientes com colelitíase sintomática tenham a síndrome^(2,10). Novos estudos realizados apontam prevalências maiores da LPAC, principalmente no sexo feminino⁽²⁾. Questiona-se: pouco prevalente por

que é pouco conhecida, subdiagnosticada e de amplo espectro clínico?

O diagnóstico da síndrome é feito através de critérios clínicos. Com relação ao relato de caso, o diagnóstico de LPAC foi suspeitado e estabelecido pela presença de dois dos três critérios que caracterizam a síndrome⁽²⁾: início dos sintomas antes dos 40 anos e recorrência dos sintomas biliares após abordagem cirúrgica, totalizando três episódios de pancreatite aguda após a cirurgia. O terceiro critério não foi preenchido: focos ecogênicos intra-hepáticos ou microlitíase após a colecistectomia.

A etiologia mais comum de pancreatite é a biliar (38%), seguida da alcóolica (36%)⁽¹¹⁾. Para a paciente em questão, a hipótese de causa biliar foi suspeitada e tratada após os primeiros episódios de pancreatite. Após a colecistectomia, com manifestação de novos episódios da doença, outras causas de pancreatite devem ser investigadas, como trauma e/ou procedimento cirúrgico de abdome superior, hipertrigliceridemia, causas autoimune, medicamentosa e genética. E para determinação da etiologia da pancreatite é fundamental uma anamnese detalhada. Retomando ao caso relatado, foram descartadas pela anamnese outras etiologias como alcóolica, traumas e autoimune. Hipertrigliceridemia e o uso de medicações que potencialmente causam pancreatite, são etiologias confusionais do caso.

Pancreatite aguda induzida por fármacos é uma etiologia rara e diversos são os mecanismos propostos para a lesão pancreática⁽¹²⁾. As drogas são classificadas em 4 diferentes categorias, e das medicações em uso no relato, a sinvastatina se enquadra como droga que possui relato de caso confirmando recorrência da pancreatite após reintrodução da droga, excluídas outras causas de pancreatite (1a), e a losartana como droga

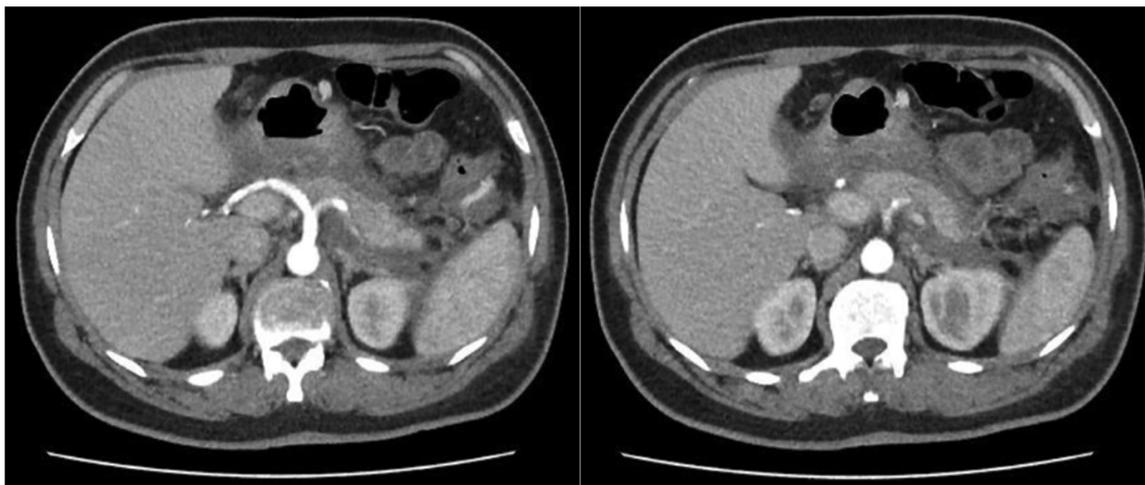


Figura 1 - Tomografia computadorizada de abdome contrastada em fase arterial demonstrando colecistectomia com cliques metálicos, hepatopatia crônica e pâncreas mal individualizado, apresentando coleções nos espaços peripancreaticos e pararenal anterior esquerdo. Fonte: Dados da pesquisa.

que possui relato de caso confirmando recorrência da pancreatite após reintrodução da droga, porém não foram excluídas outras causas (Ib)⁽¹²⁾. Para considerar uma pancreatite induzida por droga, uma reexposição ao fármaco resultando em novo episódio de pancreatite é necessária por definição, sendo realizada apenas se os benefícios de reintrodução da droga forem superiores ao risco de um novo episódio de pancreatite⁽¹³⁾. Portanto, é de difícil associação de causalidade entre pancreatite e a indução da mesma por fármacos⁽¹³⁾.

A hipertrigliceridemia corresponde a cerca de 2 a 4% da etiologia da pancreatite aguda e geralmente são patologias associadas quando o nível de triglicerídeos (TG) é maior que 1.000 mg/dL⁽¹⁴⁾. Entretanto, o limite do valor que pode ocorrer pancreatite aguda ainda não é bem estabelecido e pode variar de acordo com paciente⁽¹⁴⁾. Vale ressaltar que os níveis de TG devem ser dosados assim que aventada ou confirmada o diagnóstico de pancreatite, visto que seus valores tendem a reduzir com o jejum⁽¹⁴⁾. Assim, a hipótese diagnóstica dessa etiologia fica em segundo plano dado os níveis de TG <1000 e coletados em tempo oportuno.

A literatura aponta que a LPAC geralmente afeta mulheres jovens com IMC normal e sem síndrome metabólica⁽⁷⁾. Entretanto, no estudo Francês de 2021 que analisou 308 casos da síndrome, 30% dos casos estavam acima do peso no diagnóstico e 13% eram obesos⁽²⁾. Além da presença de dois dos três critérios diagnósticos, a paciente do relato de caso possui características prevalentes de pacientes com a síndrome: sexo feminino (77%), sobrepeso (30%), dislipidemia (8%) e hipertensão (7%)⁽²⁾. A presença de fatores de risco adquiridos para cálculos biliares, como sobrepeso, diabetes e dislipidemia, pode ser explicada pela idade característica do desenvolvimento da LPAC: adultos com mediana de 27 anos⁽²⁾. Podendo esses fatores de risco serem responsáveis pela piora da colelitíase⁽²⁾.

Devido ao amplo espectro clínico da LPAC, alguns achados comuns não ocorreram no caso em questão. Não há história de colestase durante a gestação, que costuma acontecer em até 56% das mulheres com LPAC⁽⁹⁾, explicado pela ação do estrogênio que inibe a excreção de fosfolípidios na bile⁽¹⁵⁾. Também não há história familiar semelhante (mãe, irmãs e outros familiares), o que não exclui a necessidade de realizar o teste genético que procura a mutação do ABCB4 e da triagem familiar em parentes de primeiro grau⁽⁴⁾.

A pesquisa de mutação no gene ABCB4 não foi realizada, pois deve ser utilizada para confirmação do diagnóstico em casos menos típicos. A partir da identificação de um caso índice com mutação comprovada, a triagem familiar é recomendada com o objetivo de oferecer diagnósticos precoces e aconselhamento genético centrado na família, com estabelecimento de tratamento e prevenção de complicações⁽⁶⁾. Contudo,

cabe ressaltar que, como a mutação no gene ABCB4 não está presente em 100% dos casos, sua ausência não invalida o diagnóstico da síndrome LPAC. Além de que, com as técnicas atuais nem todas as mutações são identificadas, provavelmente por mutações ainda não conhecidas associadas ao transporte de ácido biliar ou de colesterol.

O tratamento da paciente foi instituído baseado na relevante hipótese diagnóstica respaldada pelo diagnóstico presuntivo a partir do preenchimento dos critérios clínicos. Foram realizadas orientações para mudanças dietético-comportamentais (redução de alimentos gordurosos na dieta e realização de atividade física) e controle das comorbidades (prescrição de estatina, fibrato e anti-hipertensivo). Específico para a LPAC foi feita a prescrição do ácido ursodesoxicólico (300mg, duas vezes ao dia). Apesar de dieta não ser recomendado para LPAC, devido a sua ineficiência⁽⁶⁾, foi indicado nesse caso para controle das comorbidades da paciente e melhora da qualidade de vida.

O ácido ursodesoxicólico, um ácido biliar hidrofílico, é a base do tratamento medicamentoso da LPAC. Ele solubiliza o colesterol, diminui citocinas pró-inflamatórias, protege o epitélio biliar, aumenta a secreção biliar, potencializa a ação da MDR3 e diminui a quantidade de ácidos biliares hidrofóbicos e aumenta os hidrofílicos, através de sinalização e regulação intracelular⁽⁶⁾. O efeito sobre a sintomatologia é rápido, apesar de que não é possível visualizar este efeito na mesma velocidade nos exames de imagem. Afinal, o dano celular é causado pela inflamação gerada pelos micro-cristais e não devido a formação de cálculos grandes⁽⁶⁾. Esse tratamento funciona para a maioria dos pacientes e deve ser feito a longo prazo e continuado mesmo com o desaparecimento dos sintomas, sendo ainda incerto se deve ser ou não para o resto da vida⁽¹⁵⁾. A perspectiva atual de novos tratamentos para LPAC é a pesquisa de medicações que possam induzir aumento da atividade do gene ABCB4⁽⁶⁾.

Relativo ao tratamento cirúrgico, a paciente foi submetida a uma colecistectomia em um dos episódios prévios de pancreatite de causa biliar, e comparativo com a literatura, a retirada da vesícula biliar devido a presença de litíase que causava dor, foi visto em 90% dos casos de LPAC⁽⁶⁾. Existem outras situações que exigem tratamentos intervencionistas, como pacientes com inflamação e abscessos devido a dilatação de ductos biliares intra-hepáticos por cálculos biliares, podendo realizar drenagem biliar por via percutânea ou endoscópica, ou tratamento cirúrgico, com a hepatectomia parcial⁽⁶⁾. E em casos de complicações levando a insuficiência hepatocelular em estágio terminal, o transplante hepático deve ser realizado⁽⁶⁾.

A baixa disponibilidade hepática de fosfatidilcolina, fosfolípido necessário para formação e secreção

de lipoproteínas, reduz níveis séricos de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) através da inibição de secreção hepática e aumento da captação sérica dessas partículas⁽¹⁶⁾. Sendo assim, a deficiência dessa enzima foi recentemente associada à progressão de doenças hepáticas e cardiovasculares, porém necessita-se de mais estudos para esclarecimento desse aspecto da doença⁽¹⁶⁾. Apesar de serem raros os casos, a síndrome LPAC pode complicar com cirrose biliar secundária ou colangite esclerosante secundária devido a agressão crônica ao epitélio biliar, e colangiocarcinoma intra-hepático decorrente de displasia pela inflamação contínua^(4,15).

Ao se suspeitar de LPAC como causa de colelitíase intra-hepática, é necessário se atentar ao diagnóstico diferencial com outras doenças que também causam inflamação do ducto biliar, como a doença de Caroli e a colangite esclerosante primária⁽⁹⁾.

Conclusão

A síndrome LPAC apesar de pouco documentada na literatura, deve ser lembrada como hipótese diagnóstica em casos de cólica biliar e pancreatite de origem biliar, que ocorrem mesmo após a colecistectomia ou se manifestam em pacientes jovens sem os fatores de risco clássicos para essas doenças.

Referências

1. Rosmorduc O, Poupon R, Hermelin B. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology*. 2001; 120(6):1459–67.
2. Dong C, Condat B, Picon-Coste M, Chrétien Y, Potier P, Noblinski B, et al. Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: prevalence, clinical features, and comorbidities. *JHEP Rep*. 2021;3(2):100201.
3. Pasmant E, Goussard P, Baranes L, Laurendeau I, Quentin S, Ponsot P, et al. First description of ABCB4 gene deletions in familial low phospholipid-associated cholelithiasis and oral contraceptives-induced cholestasis. *Eur J Hum Genet*. 2012; 20(3):277–82.
4. Poupon R, Rosmorduc O, Boëlle PY, Chrétien Y, Corpechot C, Chazouillères O, et al. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a study of 156 consecutive patients. *Hepatology*. 2013; 58(3):1105–10.
5. Nayagam JS, Williamson C, Joshi D, Thompson RJ. Review article: liver disease in adults with variants in the cholestasis-related genes ABCB11, ABCB4 and ATP8B1. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52(11–12):1628–39.
6. Goubault P, Brunel T, Rode A, Bancel B, Mohkam K, Mabrut JY. Low-Phospholipid Associated Cholelithiasis (LPAC) syndrome: a synthetic review. *J Visc Surg*. 2019; 156(4):319–28.
7. Condat B, Zanditenas D, Barbu V, Hauuy M-P, Parfait B, El Naggar A, et al. Prevalence of low phospholipid-associated cholelithiasis in young female patients. *Dig Liver Dis*. 2013; 45(11):915–9.
8. Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle P, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation—associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology*. 2003;125(2):452–9.
9. Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2(1):29.
10. Erlinger S. Low phospholipid-associated cholestasis and cholelithiasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012; 36:S36–40.
11. Wang G-J, Gao C-F, Wei D, Wang C, Ding S-Q. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(12):1427.
12. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(6):648–61.
13. Nitsche C, Maertin S, Scheiber J, Ritter CA, Lerch MM, Mayerle J. Drug-induced pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012; 14(2):131–8.
14. Garg R, Rustagi T. Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *Biomed Res Int*. 2018; 2018:4721357.
15. Gille N, Karila-Cohen P, Goujon G, Konstantinou D, Rekić S, Bécheur H, et al. Low phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a rare cause of acute pancreatitis that should not be neglected. *World J Hepatol*. 2020; 12(6):312–22.
16. Cole LK, Vance JE, Vance DE. Phosphatidylcholine biosynthesis and lipoprotein metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1821(5):754–61.

Trabalho recebido: 22/07/2021

Trabalho aprovado: 27/10/2021

Trabalho publicado: 29/10/2021

Editor Responsável: Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor Chefe)