



Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília
Faculdade de Medicina
Residência Médica em Nefrologia

BRUNA ROLIM PEIXOTO DA SILVA

**Deficiência de Lecitina-Colesterol Aciltransferase
(LCAT) como causa de insuficiência renal crônica:
um relato de caso**

Brasília – DF

2025

BRUNA ROLIM PEIXOTO DA SILVA

**Deficiência de Lecitina-Colesterol Aciltransferase
(LCAT) como causa de insuficiência renal crônica:
um relato de caso**

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Nefrologia apresentado à Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília - UnB HUB/Ebserh, como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Nefrologia

Professor Orientador: Dr. Geraldo
Rubens Ramos de Freitas

Brasília – DF

2025

FOLHA DE APROVAÇÃO

Bruna Rolim Peixoto da Silva

Deficiência de Lecitina-Colesterol Aciltransferase (LCAT) como causa de insuficiência renal crônica: um relato de caso

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Nefrologia apresentado à Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília - UnB HUB/Ebserh, como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Nefrologia

Comissão Examinadora

Prof. Dr Geraldo Rubens Ramos de Freitas
Hospital Universitário de Brasília - Universidade de Brasília-UnB
Orientador(a)

Prof(a). MSc (a) Márcia Maria Muniz de Queiroz Studart
Hospital Universitário de Brasília - Universidade de Brasília-UnB
Coordenador(a) da residência de Nefrologia Geral

Prof(a) Camila Monique Bezerra Ximenes
Hospital Universitário de Brasília - Universidade de Brasília-UnB
Chefe da Unidade do Sistema Urinário

Brasília, 08 de setembro de 2025

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me aproximar de pessoas fantásticas e singulares, por sempre me proporcionar oportunidade de crescer em todas as esferas possíveis e pela vida com a qual fui premiada.

Ao caríssimo professor doutor, orientador, Geraldo Rubens Ramos de Freitas, por todo o suporte, incentivo e paciência ao longo desses meses de trabalho.

À minha mãe, Odete Iris Neves Rolim, e à minha avó, Lisdete Neves Rolim, pela educação, confiança e tudo o mais que não me faltou desde o primeiro dia de vida.

A minha família recém-formada (Pedro e Eva) pela compreensão e pelo apoio nesse período final de residência médica.

Ao Hospital Universitário de Brasília, por todas as portas que tem me aberto ao longo de todos esses anos.

E a todos que ofereceram subsídios necessários para a realização desse relato de caso.

Epígrafe

“Apressa-te a viver bem e pensa que cada dia é, por si só, uma vida” (Sêneca).

RESUMO

Introdução: A deficiência de LCAT é uma rara síndrome hereditária, autossômica recessiva, resultado de mutações no gene LCAT localizado no cromossomo 16 (16q22). Tais mutações resultam na deficiência completa da enzima funcional LCAT ou na redução parcial da atividade enzimática. Existem, conforme o grau de deficiência da enzima, duas variantes clínicas da doença: deficiência familiar de LCAT (deficiência completa) e doença do olho de peixe (deficiência parcial). Ela resulta em perfis lipídicos anormais e predispõe o corpo a diversas complicações.

Relato de caso: É descrito nesta monografia um caso de um paciente de 56 anos, masculino, casado, que apresentava deficiência de LCAT familiar (acometimento sistêmico) anemia, doença renal, esplenomegalia, opacidades na córnea. O diagnóstico foi confirmado por parâmetros clínicos, laboratoriais, biópsia renal e por teste gênico direto o qual identificou a mutação p.R268H no éxon 6 do gene LCAT. Foi primeiramente avaliado no serviço do Hospital Universitário de Brasília no ambulatório de pré-transplante renal, no início de 2024, já com doença renal crônica estágio V, em diálise peritoneal (DP). Foi submetido a transplante renal de doador vivo (esposa) em 23/10/2024, sem intercorrências desde então.

Conclusão: A LCAT é uma enzima chave no metabolismo lipídico. A associação entre a deficiência de LCAT e a progressão de aterosclerose não foi estabelecida e provavelmente depende do contexto de cada paciente. Novos tratamentos para essa doença genética rara estão em andamento. Embora haja evidências de recorrência da doença em aloenxertos renais, é importante observar que resultados aceitáveis a longo prazo foram observados em pacientes transplantados, corroborando a necessidade de encaminhamento desses pacientes para centros especializados.

Palavras-chave: deficiência de LCAT; doença do olho de peixe; doença renal terminal.

ABSTRACT

Introduction: LCAT deficiency is a rare, inherited, autosomal recessive syndrome resulting from mutations in the LCAT gene located on chromosome 16 (16q22). These alterations result in complete deficiency of the functional LCAT enzyme or partial reduction in enzyme activity. Depending on the degree of enzyme deficiency, there are two clinical variants of the disease: familial LCAT deficiency (complete deficiency) and fish-eye disease (partial deficiency). It results in abnormal lipid profiles and predisposes the body to various complications.

Case report: This monograph describes the case of a 56-year-old male patient, married, who presented familial LCAT deficiency (systemic involvement), anemia, kidney disease, splenomegaly, and corneal opacities. The diagnosis was confirmed by clinical and laboratory parameters, renal biopsy, and direct gene testing, which screened for the p.R268H mutation in exon 6 of the LCAT gene. He was first evaluated at the University Hospital of Brasília's kidney pre-transplant clinic in early 2024, already with stage V chronic kidney disease and on peritoneal dialysis (PD). He underwent a kidney transplant from a living donor (his wife) on October 23, 2024, with no complications since.

Conclusion: LCAT is a key enzyme in lipid metabolism. The association between LCAT deficiency and the progression of atherosclerosis has not been established and likely depends on the individual patient's context. New treatments for this rare genetic disease are under development. Although there is evidence of disease recurrence in renal allografts, it is important to note that acceptable long-term outcomes have been observed in transplant patients, supporting the need for referral to specialized centers.

Keywords: LCAT deficiency; fish-eye disease; end-stage renal disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Fórmula de reação da LCAT	11
Figura 02 – As etapas envolvidas no transporte reverso do colesterol	12
Figura 03 – Microscopia de luz da biópsia renal	16
Figura 04 – Microscopia eletrônica da biópsia renal	17
Figura 05 – Opacidades na córnea, com aspecto de “olho de peixe”.....	18
Figura 06 – Avaliação de opacidades na córnea, sob lâmpada de fenda	18
Figura 07 – Microscopia eletrônica.....	20

LISTA DE ABREVIACÕES

- ABCA1 – “*ATP-binding cassette transporter A1*” - transportador de ligação ao ATP
- ABCG1 – “*ATP-binding cassette transporter G1*”
- ABCG4 – “*ATP-binding cassette transporter G4*”
- APOA-I – apolipoproteína A-I
- CETP – “*cholesteryl esters transfer protein*” – proteína de transferência de colesterol esterificado
- CT- colesterol total
- DF – distrito Federal
- DP – diálise peritoneal
- DRC – doença renal crônica
- FAL – fosfatase alcalina
- FED – “*fish-eye disease*” – doença do olho de peixe
- FLD – “*familial LCAT deficiency*” - deficiência familiar de LCAT
- GGT – gama-glutamil transferase
- HDL – “*high-density lipoprotein*” - lipoproteína de alta densidade
- HDL-C – Colesterol HDL
- HIV – virus da imunodeficiência humana
- HTLV - vírus-T linfotrópico humano do tipo 1
- ICTDF - Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal
- IDL – “*intermediate-density lipoprotein*” - lipoproteína de densidade intermediária
- LDL – “*low-density lipoprotein*” – lipoproteína de baixa densidade
- LDL – R – receptor de LDL
- LCAT – lecitina-colesterol aciltransferase
- PSA – antígeno prostático específico
- PTH – paratormônio
- RAC – relação albumina/creatinina
- SR-B1 - receptor scavenger, classe B tipo 1
- TG – triglicerídeos
- TGO – transaminase Glutâmico-Oxalacética
- TGP - transaminase Glutâmica Pirúvica
- USG – ultrassonografia
- VE – ventrículo esquerdo
- VLDL – “*very low-density lipoprotein*” – lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
RELATO DE CASO	15
DISCUSSÃO	20
CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS.....	27

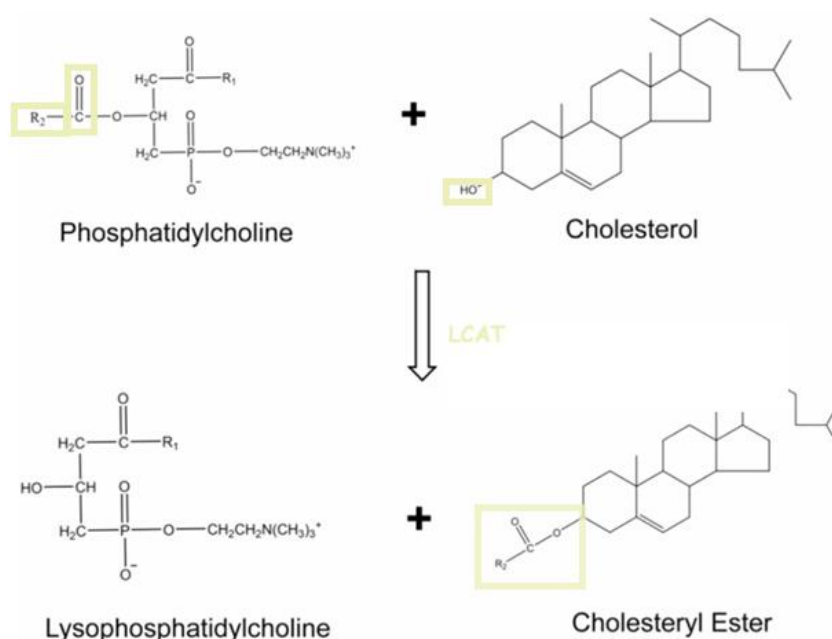
INTRODUÇÃO

A lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), identificada pela primeira vez em 1962, é uma enzima associada a lipoproteínas que desempenha um papel central na esterificação do colesterol livre, na formação de partículas maduras de lipoproteína de alta densidade (HDL) e na fase intravascular do transporte reverso do colesterol (SAEEDI, R. et al, 2015).

A LCAT é ativa tanto em lipoproteínas de baixa densidade (lipoproteínas contendo apolipoproteína B, por exemplo, lipoproteína de baixa densidade - LDL, lipoproteína de muito baixa densidade - VLDL) quanto em lipoproteínas de alta densidade (HDLs), correspondendo à atividade β e α da LCAT, respectivamente. No entanto, a LCAT liga-se preferencialmente a partículas de HDL que contêm apolipoproteínas A-I, o ativador mais potente da enzima, e é responsável pela formação da maioria dos ésteres de colesterol encontrados no plasma humano (CUALING, H; NAGHASHPOUR, M, 2009).

A esterificação do colesterol livre é uma etapa crucial no metabolismo lipídico. É um processo bioquímico no qual o colesterol livre e as fosfatidilcolinas (lecitinas) são convertidas em ésteres de colesterol e lisofosfatidilcolinas, formas mais hidrofóbicas que facilitam o seu armazenamento e transporte no organismo. A reação química envolve a ligação do colesterol a um ácido graxo, formando uma ligação éster. Este processo é vital para prevenir a toxicidade do colesterol livre (SAEEDI, R. et al, 2015).

Figura 01 – fórmula de reação da LCAT.



(YANG, K. et al, 2022)

A HDL desempenha um papel fundamental no processo de transporte reverso do colesterol, promovendo o efluxo do excesso de colesterol dos tecidos periféricos e o

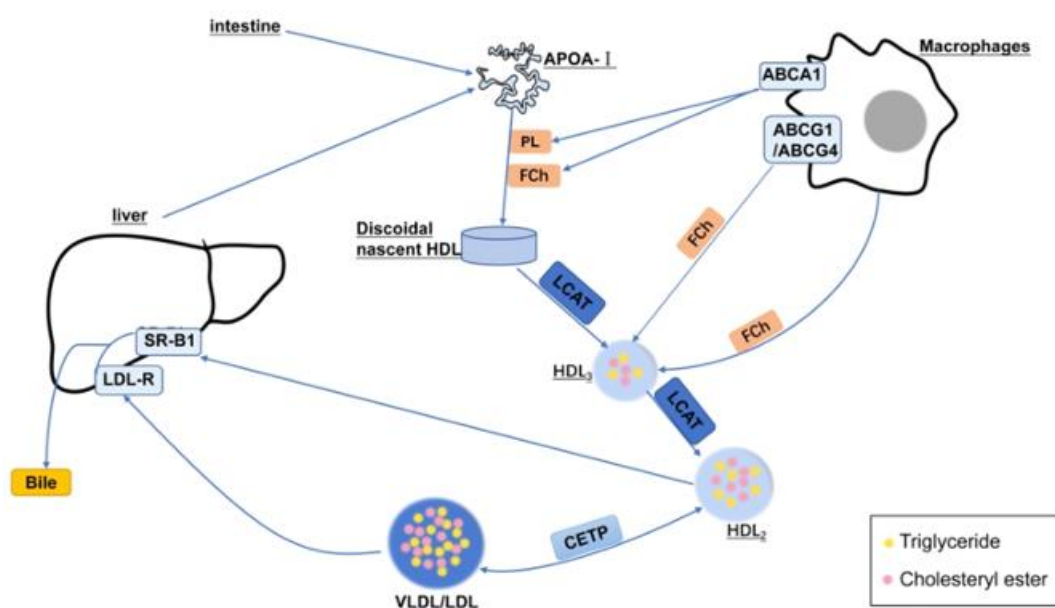
devolvendo ao fígado para excreção biliar. Sua forma nascente é secretada pelo fígado e intestino como apolipoproteína A-I (APOA-I) pobre em lipídios; sofre lipidação, maturação e remodelação intravascular dinâmica. A LCAT é essencial para manter a homeostase do colesterol e regular seu transporte na circulação, uma vez que é a principal responsável pelo crescimento e pela maturação da HDL (YANG, K. et al, 2022).

A esterificação do colesterol pela LCAT é uma etapa limitante na taxa do transporte reverso de colesterol. A APOA-I interage com o transportador de ligação ao ATP (ABCA1) para liberar colesterol livre e fosfolipídios dos macrófagos, formando HDL nascente discoidal (figura 01). A LCAT esterifica o colesterol e a HDL nascente é modificada em HDL esférica. O colesterol livre também pode ser transferido para a HDL via ABCG1, ABCG4 ou espontaneamente, saindo dos macrófagos. O colesterol esterificado produzido pela LCAT é armazenado no núcleo das partículas de HDL, aumentando gradualmente seu tamanho e permitindo que a HDL, uma HDL maior, seja modificada (YANG, K. et al, 2022).

Os ésteres de colesterol interagem com o receptor de LDL (LDL-R) por meio da ligação à SR-B1 (receptor de lipoproteína de alta densidade) ou pela captação de colesterol e triglicerídeos da HDL por VLDL e LDL, e a CETP (proteína de transferência de colesterol esterificado) pode transferir ésteres de colesterol entre eles, atuando como um facilitador. Finalmente, é processada pelo fígado e excretada pela bile. OBS: O colesterol esterificado no HDL e no LDL fica essencialmente preso nessas lipoproteínas até que o fígado as remova pela circulação (YANG, K. et al, 2022).

Figura 02 - As etapas envolvidas no transporte reverso do colesterol

K. Yang et al.



(YANG, K. et al, 2022)

A atividade da LCAT não apenas leva ao aumento dos níveis de colesterol HDL (HDL-C), mas também ao aumento de partículas de HDL mais funcionais. Embora estudos epidemiológicos tenham consistentemente indicado que o HDL-C está inversamente relacionado à doença cardiovascular, estudos genéticos e farmacológicos em humanos indicam que os níveis de HDL-C podem nem sempre refletir a função do HDL (ROSENSEN, R. S. et al, 2018).

Em contraste com a formação da HDL (que nasce desprovida de colesterol), as demais lipoproteínas são complexos esféricos compostos por lipídios encapsulados por proteínas e envoltos por uma monocamada fosfolipídica. A metabolização dos triglicerídeos da dieta começa no estômago e no duodeno, onde são transformados em monoglicerídeos, ácidos graxos livres e colesterol livre. As micelas de ácido biliar então movem as moléculas para as vilosidades intestinais para serem assimiladas pelos enterócitos, reconvertidas em triglicerídeos e reembaladas como quilomícrons (GINSBERG, H. N, 1998).

Esses quilomícrons são metabolizados pela lipoproteína lipase, levando à liberação de ácidos graxos livres e monoglicerídeos. Os remanescentes de quilomícrons, enriquecidos com colesterol, são transportados para o fígado, onde passam por processamento metabólico adicional para dar origem à lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Essa VLDL é posteriormente degradada em lipoproteínas ricas em colesterol — lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e LDL (GINSBERG, H. N, 1998).

Partículas normais de HDL contêm (em % em peso) cerca de 50% de proteína, 25% de fosfolipídio, 20% de colesterol e 5% de triglicerídeo (TG). As partículas de HDL são heterogêneas em tamanho, composição, densidade e função e, devido às diferenças no conteúdo de substâncias, a HDL inclui partículas de HDL menores e mais densas e partículas de HDL maiores. Aproximadamente 70% do colesterol esterificado é derivado do colesterol livre na HDL, sendo o restante produzido pela conversão do colesterol livre em LDL, lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e VLDL. Na HDL, a proteína, o fosfolipídio e o colesterol livre estão na superfície, com colesterol esterificado e TG no núcleo (SCHAEFER, P. et al, 2016).

A LCAT é produzida principalmente no fígado e excretada no plasma, sendo também expressa em pequenas quantidades no cérebro e nos testículos (CARTY, J. R; ANASTASOPOULOU C, 2025). É uma glicoproteína de 67 kDa, composta por 416 aminoácidos, codificada por um gene no cromossomo 16 (região 16q22). O nível plasmático de LCAT correlaciona-se com sua atividade. É de cerca de 5 mg/L e varia ligeiramente de acordo com gênero, tabagismo, idade e hábitos alimentares. Sua meia-vida é de 4 a 5 dias (SANTAMARINA-FOJO, S. et al, 2000).

Em casos de deficiência de LCAT, parcial ou total, ocorre um consequente acúmulo

de colesterol livre dentro das partículas de HDL. Como resultado, a formação de ésteres de colesterol fica comprometida, levando ao acúmulo de lipídios anormais, particularmente colesterol não esterificado e fosfolipídios. Essa composição lipídica alterada compromete significativamente a integridade estrutural e a capacidade funcional das partículas de HDL (KURODA, M. et al, 2022).

A deficiência de LCAT é uma rara síndrome hereditária, autossômica recessiva, resultado de mutações no gene LCAT localizado no cromossomo 16 (16q22). Tais mutações resultam na deficiência completa da enzima funcional LCAT ou na redução parcial da atividade enzimática. Existem, conforme o grau de deficiência da enzima, duas variantes clínicas da doença: deficiência familiar de LCAT (deficiência completa) e doença do olho de peixe (deficiência parcial). Ela resulta em perfis lipídicos anormais e predispõe o corpo a diversas complicações. A deficiência de LCAT pode também ser adquirida, geralmente secundária a doença hepática (MEHTA, R. et al, 2021).

Trata-se de uma doença extremamente rara; sua prevalência exata é desconhecida, mas estima-se que ocorra em aproximadamente 1 em 1.000.000 de indivíduos (LEAL-GONZALEZ, R. et al, 2021).

A apresentação clínica da doença varia dependendo do tipo de deficiência. Pacientes com deficiência familiar de LCAT apresentam uma série de sinais e sintomas, incluindo opacidades da córnea, insuficiência renal, anemia hemolítica, sintomas relacionados à aterosclerose, xantelasmas, hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia. As opacidades da córnea são pequenos pontos acinzentados dispersos pelo estroma corneano, especialmente proeminentes na periferia da córnea. Em contraste, indivíduos com a doença do olho de peixe apresentam sintomas mais leves, frequentemente apresentando comprometimento da visão devido às opacidades da córnea. Embora esta variante raramente apresente outros sintomas observados na deficiência familiar de LCAT, podem surgir esplenomegalia, hepatomegalia e linfadenopatia. Notavelmente, a variante olho de peixe frequentemente exibe um grau mais grave de opacificação da córnea (BALWANI, M. R. et al, 2017).

Pacientes com deficiência de LCAT apresentam anormalidades heterogêneas nos tecidos e nas lipoproteínas plasmáticas. Lesões são encontradas em tecidos como rim, baço, córnea e eritrócitos, presumivelmente secundárias a anormalidades lipídicas. A doença arterial coronariana prematura está ausente na maioria dos casos de FLD, mas pode estar presente em alguns pacientes com FED (CUALING, H; NAGHASHPOUR, M, 2009).

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 56 anos, contador (aposentado), natural de Picos/Piauí, procedente Núcleo Bandeirante-DF, casado, católico, pai de dois filhos. Foi primeiramente avaliado no serviço do Hospital Universitário de Brasília no ambulatório de pré-transplante renal, no início de 2024, já com doença renal crônica estágio V, em diálise peritoneal (DP).

Possui história prévia de quadro anasarca inicialmente em 2000; buscou atendimento médico à época, com diagnóstico de alteração da função renal e necessidade de biópsia renal. O resultado da biópsia apontou para uma glomerulonefrite membranoproliferativa (não disponível). Ele manteve seguimento até 2007, quando exibiu novo quadro de piora de função renal, com nova biópsia e com o mesmo diagnóstico, sem mudança de conduta. Em 2014, buscou atendimento em São Paulo, no Hospital Sírio Libanês, dessa vez realizando biópsia renal com microscopia eletrônica e finalmente o diagnóstico de deficiência da LCAT.

Biópsia renal – 25/09/2014

Microscopia de Luz:

Glomérulos:

- Em número de 10, estando 2 deles com esclerose global do tufo
- O restante dos glomérulos tem volume aumentado, com aumento global de matriz mesangial e expansões hialinas e vacuolizadas em capilares
- Presença de hiper celularidade mesangial, áreas de hialinose e acentuada vacuolização do mesângio
- Membrana basal espessada com multivacuolização clara de aspecto "bolhoso"
- Espaço de Bowman com sinequias e cápsula com fibrose
- Ausência de crescentes

Túbulos

- Focalmente atróficos e o restante dilatados com epitélio regenerativo

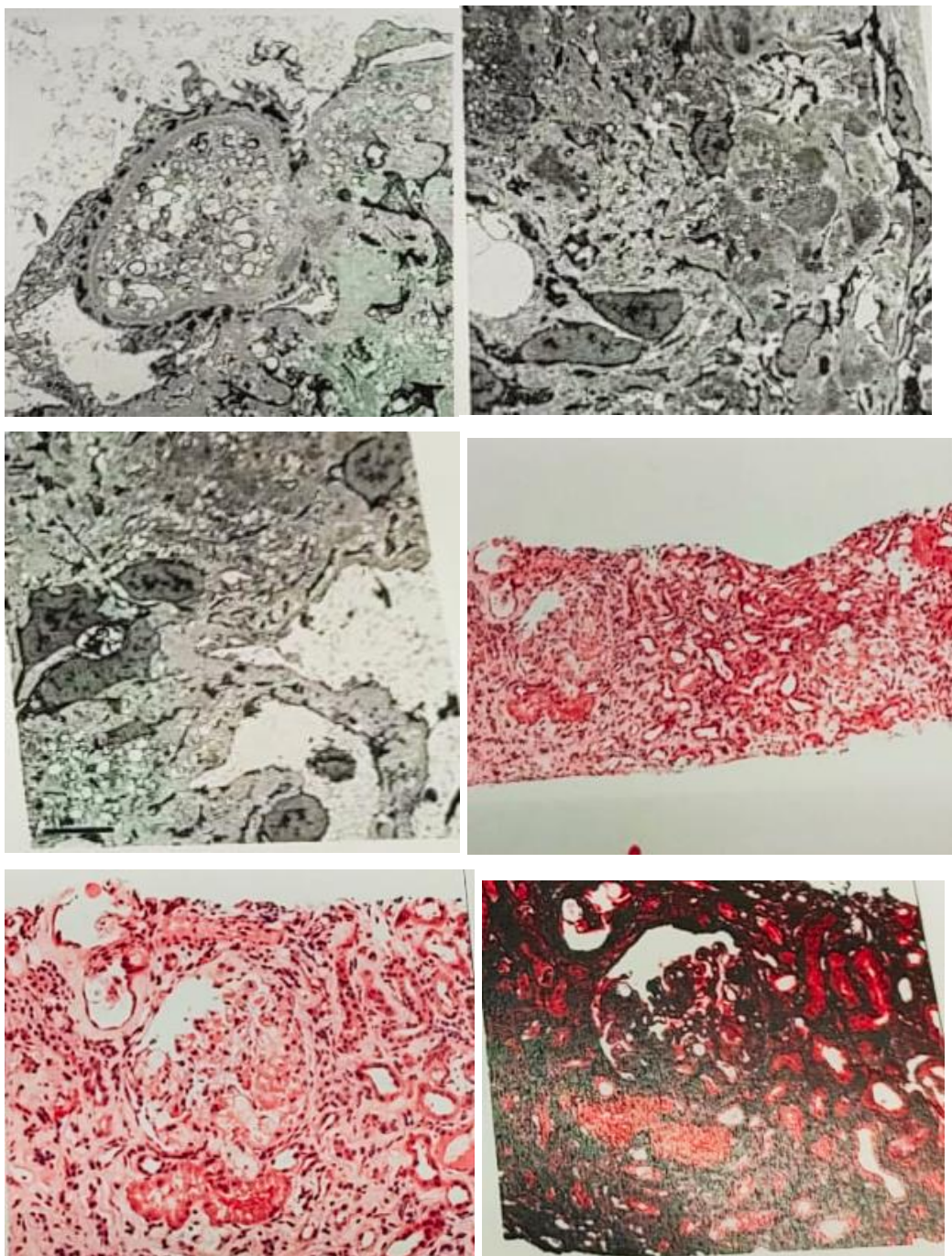
Interstício

- Fibrose difusa em cerca de 60% do compartimento cortical. Presença de edema e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário

Vasos

- Presença de 3 artérias arqueadas e 5 interlobulares com fibrose de íntima e hialinização da parede
- Presença de 16 arteríolas com acentuada hialinização da parede e focos de proliferação intimal.

Figura 03 – Microscopia de luz da biópsia renal



Imunofluorescência Direta

- O exame revela tecido renal cortical e medular com 9 glomérulos e os seguintes resultados:

IgG negativo

IgA negativo

IgM resultou positivo +2/+3, com padrão granular em mesângio, em alça capilar glomerular, com distribuição segmentar e focal

Complemento, fração C1q, resultou negativo

Complemento, fração C3, resultou positivo +2/+3, com padrão granular em mesângio, em alça capilar glomerular, com distribuição segmentar e focal.

Fibrinogênio resultou negativo.

Cadeia Kappa resultou negativo.

Cadeia Lambda resultou negativo.

Conclusão:

- Glomerulopatia global e difusa com acúmulos xantomatosos em capilares glomerulares e acentuada vacuolização da membrana basal e mesângio.
- Fibrose intersticial difusa.
- Arteriosclerose e arteriolosclerose hialina acentuadas.

Microscopia eletrônica:

- Glomérulos com depósitos extracelulares grosseiros distribuídos irregularmente na matriz mesangial, caracterizados por lacunas arredondadas, em parte eletrodensos e em parte eletronlucentes. O componente eletrodenso consiste em densidades curvilíneas e lamelares de tamanhos variados, presentes no centro ou na periferia do componente eletronlucente.

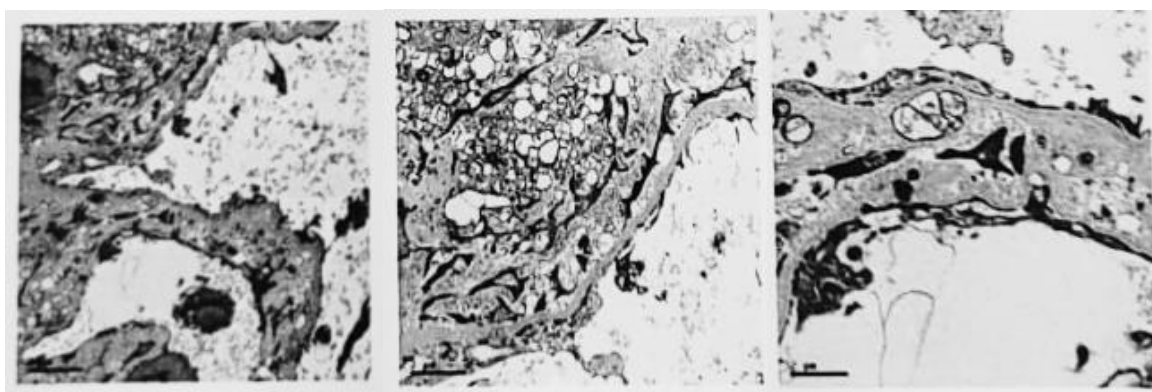
- Membranas basais glomerulares irregularmente espessadas devido à presença de depósitos globulares, com as mesmas características acima, além de áreas eletronlucentes com padrão "corroído por traças", presentes tanto na lâmina densa quanto na face subendotelial.

- Células endoteliais e mesangiais deslocadas pelos depósitos previamente descritos.

- Podócitos com área de aplainamento sobre a membrana basal (aspecto em fusão)

Conclusão: Achados ultraestruturais compatíveis com nefropatia por deficiência de LCAT.

Figura 04 – Microscopia eletrônica da biópsia renal



Apresentava acometimento sistêmico (*familial LCAT deficiency*): anemia, doença renal, esplenomegalia, opacidades na córnea (figuras 04 e 05). O diagnóstico foi confirmado por parâmetros clínicos, laboratoriais, biópsia renal e por teste gênico direto o qual identificou a mutação p.R268H no éxon 6 do gene LCAT.

Figura 05 – Opacidades na córnea, com aspecto de “olho de peixe”

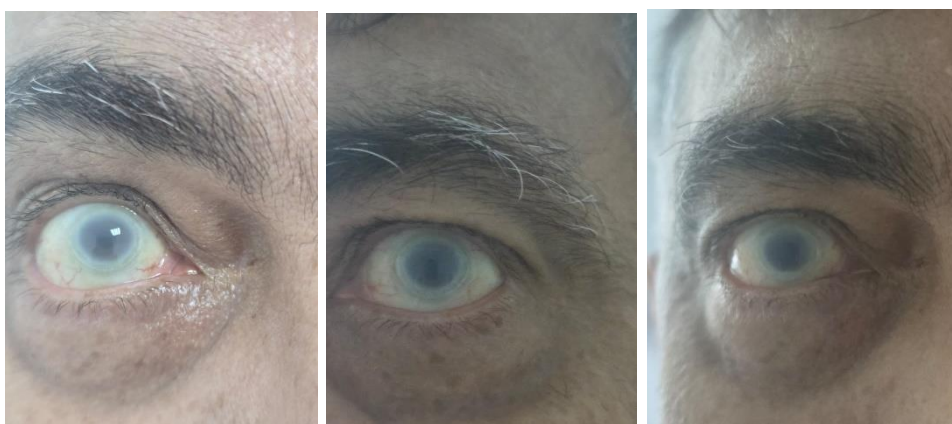
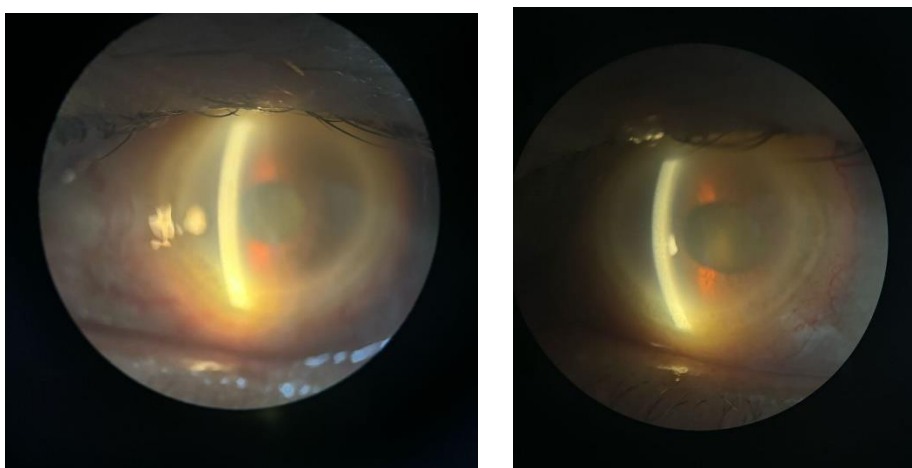


Figura 06 – Avaliação de opacidades na córnea, sob lâmpada de fenda



Submetido a exame oftalmológico: “Biomicroscopia: Dermatocalaze, blefarite, conjuntiva clara, córnea opaca +2/+4 difusamente, com presença de pigmento esbranquiçado nas bordas 360 graus. Câmara anterior formada, pupila fotorreagente, catarata nuclear +1”.

De história patológica pregressa, tem história de hipertensão arterial sistêmica desde 2016 e hipotireoidismo. Em sua história familiar, possui 8 irmãos, dos quais dois deles faleceram de doença renal, à época sem etiologia definida.

De 2016 a 2018 continuou seguimento da doença renal crônica (DRC), optando por DP, quando necessitou de terapia de substituição renal. Já estava inscrito em lista pelo Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal (ICTDF) desde 2019, quando buscou serviço do HUB visando transplante com doador vivo.

Não teve história de trombose, transfusões sanguíneas, neoplasias, etilismo, uso de substâncias. Negou alergias. Como procedimentos prévios, havia realizado implante de cateter de diálise peritoneal – TenckHoff, em 2018.

Exames complementares: Laboratoriais gerais – 15/07/24: tipagem sanguínea A+. Hemoglobina 10,5 Leucócitos totais 7100 Plaquetas 107 000 Glicemia em jejum 95

Hemoglobina glicada 3,7% Ureia 135 Creatinina 13,3 Colesterol total 124 HDL 14 LDL 35 TG 371 Albumina 4,2 GGT 12 FAL 110 TGO 15 TGP 15 BD 0,21 BI 0,48 Cálcio 8,5 Sódio 139 Potássio 4,89 Cloro 95 RAC 0,36 PSA 0,28 PTH 420 ; Urocultura negativa ; EAS ph 5,0 dens 1010 PTN ++ Leuco 102 HM 5,0.

Sorologias (10/07/2024) para hepatites (A, B, C), HIV 1 e 2, doença de Chagas, sífilis, HTLV negativas (10/07/24). Possuía imunidade (anticorpo IgG) contra citomegalovírus, toxoplasmose, vírus Epstein-Barr e rubéola.

IGRA (10/07/2024): não reagente.

USG PROSTATA 06/06/24: 3,6x 3,6x 2,46 normal.

Doppler ilíacas 14/08/24 : Aterosclerose da aorta. Ausência de evidência de alteração hemodinâmica significativa. Veias ilíacas e cava inferior pérvias. Artéria ilíaca externa D 0,725 ; Artéria ilíaca externa E 0,820 . Aorta 1,14.

Eletrocardiograma – 06/05/24 – Ritmo sinusal, frequência cardíaca 70bpm, eixo e QRS normais, sem alterações.

Ecocardiograma – (19/04/24) – Fração de ejeção 58%. Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) grau II. Hipertrofia concêntrica do VE de grau discreto. Insuficiência mitral de grau discreto. Dilatação discreta do átrio esquerdo (AE). Hipertensão pulmonar (probabilidade intermediária).

Cintilografia (20/04/24) – Perfusão miocárdica preservada. Função global do VE preservada, apesar hipocinesia apical pós-estresse.

Rx de tórax – (21/12/2023) – Múltiplas imagens nodulares radiodensas projetadas nos campos pulmonares, de aspecto indeterminado.

TC tórax (20/09/24): micronódulos pulmonares sólidos bilaterais. Espessamento difuso das paredes brônquicas (Bronquiolite?).

TC abdome C/C (20/09/24): esplenomegalia homogênea. Leve dilatação das vias biliares intra hepáticas, sem fatores obstrutivos. Divertículos cólicos esparsos, sem sinais inflamatórios.

CATE (09/2024): 09/2024: DA = estenose de 30% em terço médio. CD = estenose de 30% do terço médio. Circulação coronária com estenoses discretas em DA e CD.

Fez toda a avaliação clínica, laboratorial e multidisciplinar para realização do transplante renal e foi submetido a transplante renal de doador vivo em 23/10/2024, sendo sua esposa a doadora. Não apresentou intercorrências clínicas desde então.

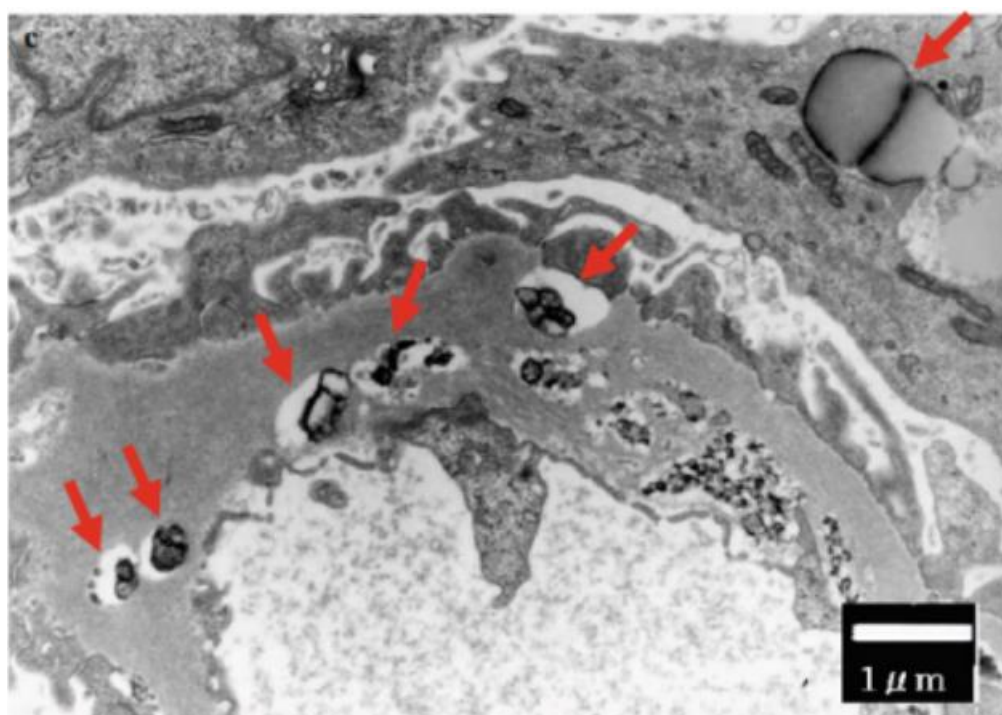
DISCUSSÃO

A doença renal é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, onde a insuficiência renal progressiva leva, em última análise, à doença renal terminal (DRT), com necessidade de terapia renal substitutiva (diálise ou transplante renal). Inicia-se como proteinúria na infância, progredindo para insuficiência renal por volta da quarta década de vida (SAEEDI, R. et al, 2015).

Em geral, pacientes com a deficiência apresentam diversas anormalidades em suas lipoproteínas séricas, incluindo diminuição dos níveis de HDL, apo A-I e apoA-II, diminuição de LDL, aumento dos níveis séricos de colesterol livre e apo E e acúmulo de lipoproteína X (Lp-X). Lp-X é uma grande vesícula fosfolipídica multilamelar contendo várias apolipoproteínas sem um núcleo lipídico neutro. A taxa catabólica de Lp-X em pacientes com deficiência de LCAT é menor do que em controles, o que pode explicar o acúmulo de Lp-X nesses pacientes. A doença renal é caracterizada pela deposição de partículas de Lp-X principalmente nos glomérulos. Sugere-se que esse acúmulo seja o principal mecanismo por trás do desenvolvimento da doença renal (SAEEDI, R. et al, 2015).

A análise ultraestrutural do rim mostra expansão do mesângio e membranas basais periféricas com vacúolos irregulares contendo "corpos lamelares" altamente osmofílicos. A formação desses corpos lamelares em excesso, contendo colesterol não esterificado e fosfatidilcolina, também foi descrita em histiócitos do baço e da medula óssea (WEBER, C. L. et al, 2007).

Figura 07 – Microscopia eletrônica.



Fonte: HIRASHIO, S. et al, 2014

Espécimes citológicos do baço e da medula óssea desses pacientes revelam a presença de "histiócitos azul-marinho", que também são observados em uma variedade de outras condições, incluindo proliferações neoplásicas hematológicas (por exemplo, leucemia mieloide crônica), doenças de depósito lisossomal (por exemplo, Niemann-Pick, doença de Gaucher, doença de Tay Sachs), hipertrigliceridemia grave e anormalidades na apolipoproteína, todas compartilhando o denominador comum de metabolismo lipídico desordenado (SILVERSTEIN, M. N, ELLEFSON, R. D, 1972).

As manifestações clínicas e bioquímicas da deficiência de LCAT são variáveis e incluem opacidades na córnea, perfil lipídico anormal (caracterizado por hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e HDL acentuadamente diminuídos), anormalidades hematológicas (anemia normocrômica de intensidade variável), nefropatia (inicialmente caracterizada por proteinúria com deterioração progressiva da função renal), esplenomegalia e doença arterial coronariana precoce variável (CALABRESI, L. et al, 2005).

No caso atual, a presença de um perfil lipídico anormal (caracterizado por hipertrigliceridemia e HDL diminuído), anemia hemolítica leve e nefropatia aumentaram a probabilidade de um distúrbio do metabolismo lipídico. O diagnóstico foi ainda corroborado pelos achados da biópsia renal de esclerose glomerular segmentar focal e lipidose renal por microscopia de luz, bem como pelos achados ultraestruturais de expansão da membrana basal mesangial e glomerular por vacúolos e estruturas semelhantes a membranas lamelares. Poderia ter sido realizada avaliação da atividade enzimática plasmática de LCAT e da massa de LCAT, o que revelaria tanto atividade de LCAT quanto massa de LCAT acentuadamente diminuídas, em conjunto com uma proporção reduzida de colesterol esterificado no plasma. Além dos achados bioquímicos, hematológicos e renais, o aumento esplênico associado foi descrito clinicamente em pacientes com deficiência de LCAT (SHOJANIA, A. M, JAIN, S. K, SHOHET, S. B, 1983).

A opacificação da córnea é um processo gradual que geralmente se inicia precocemente e frequentemente representa o sintoma inicial dessa doença. Alguns pacientes podem precisar de transplante de córnea. A análise da córnea desses pacientes durante o transplante revelou que a córnea contém grandes depósitos de colesterol livre e fosfolípidios (SAEEDI, R. et al, 2015).

A esplenomegalia pode ter resultado do aumento da captação de colesterol não esterificado (e outros lipídios circulantes) pelos macrófagos esplênicos. Esta hipótese é corroborada por exacerbação do perfil lipídico anormal (isto é, aumento drástico de TG e CT) observado em casos da literatura após esplenectomia, permitindo que lipoproteínas e seus remanescentes se acumulem e circulem no plasma. Além da remoção do colesterol do tecido periférico, o HDL demonstrou remover lipídios oxidados do tecido periférico (CUALING, H;

NAGHASHPOUR, M, 2009).

Assim, a atividade reduzida de LCAT pode levar a um comprometimento grave da remoção de lipídios oxidados do tecido periférico. Consequentemente, lipídios oxidados e agregados lipídicos causam a ativação de receptores scavenger em macrófagos e subsequente acúmulo de lipídios, promovendo a formação de histiócitos espumosos. O acúmulo contínuo de lipídios em macrófagos esplênicos leva, portanto, à histiocitose espumosa e ao aumento gradual do tamanho do baço e à esplenomegalia observada (CUALING, H; NAGHASHPOUR, M, 2009).

O paciente descrito apresentou as manifestações renais precoces típicas e os achados patológicos correspondentes que estão relacionados ao metabolismo lipídico anormal em pacientes com deficiência de LCAT. O armazenamento anormal de lipídios nos rins ocorre em diversas doenças, seja por causa de um erro inato do metabolismo (por exemplo, falta de uma enzima específica) ou como consequência de uma alteração metabólica complexa (por exemplo, como na síndrome nefrótica). Os achados característicos da microscopia de luz (isto é, expansão mesangial, espessamento da parede capilar e vacuolização) e a aparência ultraestrutural (depósito de lipídios em diversas áreas, incluindo subendotélio e mesângio, e estruturas serpiginosas) da amostra renal de nosso paciente são achados típicos na deficiência de LCAT (CUALING, H; NAGHASHPOUR, M, 2009).

Indivíduos com deficiência completa de LCAT frequentemente apresentam anemia hemolítica normocítica normocrômica, caracterizada por células-alvo e anisopoiquilocitose, com redução dos níveis de hemoglobina para cerca de 10 g/dL. Sinais de hemólise podem se manifestar como níveis elevados de lactato desidrogenase, hiperbilirrubinemia indireta e direta e níveis reduzidos de haptoglobina. É causada pela deposição de colesterol livre e fosfatidilcolina na membrana eritrocitária, o que reduz a vida útil dos eritrócitos (SAEEDI, R. et al, 2015).

O perfil lipídico é fundamental. Ele destaca anormalidades lipídicas, como níveis acentuadamente baixos de HDL-C (geralmente < 10 mg/dL), níveis elevados de VLDL e triglicerídeos, concentrações plasmáticas elevadas de colesterol não esterificado e concentrações plasmáticas reduzidas de ésteres de colesterol. (CARTY, J. R; ANASTASOPOULOU C, 2025).

Em contraste, a doença do olho de peixe apresenta achados laboratoriais distintos. É caracterizada por baixos níveis de HDL-C (aproximadamente 10% do normal), níveis elevados de VLDL e triglicerídeos, aumento do colesterol não esterificado em HDL e redução do colesterol éster em HDL, permanecendo dentro da faixa normal para LDL e VLDL. Não há anormalidades hematológicas ou renais. A dosagem de rotina da atividade da LCAT não está disponível na maioria dos laboratórios, sendo necessário o encaminhamento a um

centro especializado para um diagnóstico definitivo (OLDONI, F. et al, 2018).

Os níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) geralmente estão reduzidos em relação à população geral. Estudos clínicos e bioquímicos mostram que tanto na deficiência completa, quanto na forma parcial, há diminuição dos níveis de LDL colesterol, embora essa redução seja mais pronunciada na deficiência familiar. Além da diminuição quantitativa, a composição das partículas de LDL é alterada: elas tendem a ser pobres em ésteres de colesterol e ricas em triglicerídeos, refletindo a incapacidade de esterificação do colesterol pela LCAT (OLDONI, F. et al, 2018).

O mecanismo subjacente à redução dos níveis de LDL envolve aumento do catabolismo dessas partículas, provavelmente devido à sua composição anormal e à maior atividade da via do receptor de LDL, como demonstrado por estudos de cinética in vivo. Em FLD, a deficiência de LCAT afeta tanto as lipoproteínas contendo apolipoproteína AI quanto as contendo apolipoproteína B (como LDL), enquanto na FED a esterificação do colesterol nas partículas de LDL é menos afetada, o que pode explicar diferenças sutis nos perfis lipídicos entre as duas formas (OLDONI, F. et al, 2018).

Até o momento, muitos estudos investigaram o papel da LCAT na aterosclerose em modelos animais e em humanos, gerando muitos dados conflitantes. O efeito antiaterosclerótico da LCAT tem sido questionado porque não está claro qual é o mecanismo de ação da LCAT na patogênese da aterosclerose; existe a dúvida sobre se a LCAT pode ser um alvo terapêutico eficaz para doença coronariana e aterosclerose. Além disso, a heterogeneidade do HDL e a complexidade das partículas dinâmicas de lipoproteínas dificultam o estudo claro do mecanismo de ação da LCAT nessas doenças (ROUSSET, X. et al, 2011).

Acredita-se que o nível de colesterol HDL se correlacione inversamente com a progressão da aterosclerose. Assim, teoricamente, em pacientes com deficiência de LCAT, seria esperada uma taxa maior de progressão de aterosclerose. Embora em alguns pacientes com FLD a progressão de aterosclerose tenha sido relatada (com aterosclerose carotídea, aórtica e femoral), nenhuma doença cardíaca coronária prematura foi relatada nesse contexto (SAEEDI, R. et al, 2015).

Estudos em primatas não humanos e coelhos indicaram que a LCAT é ateroprotetora. Não há estudo com biomarcadores que relacione a LCAT com progressão de aterosclerose. Exames de imagem de pacientes com deficiência de LCAT não mostraram uma relação clara entre a LCAT e a progressão de aterosclerose (HOVINGH, G. K. et al, 2005).

Em um estudo de 2005, foi evidenciado um aumento na média da espessura íntima-média (EMI) da carótida tanto em heterozigotos (média de 0,623 mm) quanto em homozigotos (média de 0,73 mm) em comparação aos controles (média de 0,591 mm),

enquanto as alterações na EIM foram significativas apenas em heterozigotos afetados (HOVINGH, G. K. et al, 2005).

Deve-se observar que pacientes homozigotos com deficiência de LCAT apresentam baixos níveis de LDL (o principal fator para o início da progressão de aterosclerose), o que pode explicar por que pacientes homozigotos com deficiência de LCAT podem ser mais protegidos do que pacientes com a forma heterozigota (SAEEDI, R. et al, 2015).

Em estudo de 2012, em portadores da mutação LCAT, a velocidade da onda de pulso aórtica é aumentada, indicando aumento da rigidez arterial nesses indivíduos. O mesmo grupo também encontrou uma forte correlação entre a rigidez arterial e a espessura da parede carotídea, tanto por ultrassonografia quanto por ressonância magnética da carótida (BOGAARD, B. V. D. et al, 2012).

Um estudo realizado por Calabresi et al. descobriu que, em portadores de mutações no gene LCAT, a deficiência de LCAT não está associada ao aumento da aterosclerose (CALABRESI, L. et al, 2009).

Pacientes com deficiência de LCAT apresentam depósitos de colesterol apenas em órgãos específicos (rins, eritrócitos, córnea e medula óssea). O soro dos pacientes portadores de mutações no gene LCAT tem a mesma capacidade que o soro dos controles de reduzir o conteúdo de colesterol dos macrófagos carregados de colesterol (SAEEDI, R. et al, 2015).

De modo geral, devido ao baixo número de pacientes identificados, à falta de dados clínicos detalhados sobre a progressão de aterosclerose em muitos deles e ao potencial viés de encaminhamento dos casos-índice, é inviável chegar a conclusões significativas sobre esse risco na deficiência de LCAT. Outros fatores, como dieta, índice de massa corporal ou demais fatores de risco cardiovascular, também podem ter contribuído para os diferentes desfechos (SAEEDI, R. et al, 2015).

Atualmente, não existe um tratamento curativo estabelecido para a deficiência familiar de LCAT. O manejo é principalmente de suporte, com foco na prevenção e tratamento das complicações, especialmente a doença renal crônica. Recomenda-se evitar fatores de risco adicionais para progressão da doença renal, como hipertensão e obesidade, e adotar medidas dietéticas, como restrição de gorduras saturadas e antioxidantes, embora a eficácia dessas intervenções não esteja bem estabelecida (VITALI, C, RADER, D. J, CUCHEL, M, 2023).

Nos últimos anos, terapias inovadoras vêm sendo investigadas:

1. Terapia de reposição enzimática com LCAT recombinante humano (rhLCAT): Estudos clínicos de fase I e II demonstraram que infusões de rhLCAT podem normalizar temporariamente o perfil lipídico, melhorar a anemia e estabilizar a

função renal em pacientes com deficiência familiar de LCAT. No entanto, essa terapia ainda não está amplamente disponível na prática clínica e não foi aprovada por agências regulatórias como o FDA para uso rotineiro (FREEMAN, L. A, KARATHANASIS, S. K, REMALEY, A. T, 2020).

2. Terapia gênica e terapia celular: Pesquisas pré-clínicas e projetos clínicos em andamento avaliam a viabilidade de corrigir a deficiência enzimática por meio de transferência gênica ou células geneticamente modificadas, mas essas abordagens ainda não estão disponíveis fora de protocolos experimentais (FREEMAN, L. A, KARATHANASIS, S. K, REMALEY, A. T, 2020).
3. Mimetizadores de HDL (por exemplo, CER-001): O uso de miméticos de HDL mostrou, em estudos de caso, remodelar o perfil lipoproteico, reduzir depósitos lipídicos renais e estabilizar a função renal, sugerindo um potencial benefício como terapia adjuvante, especialmente para retardar a progressão da doença renal (VITALI, C, RADER, D. J, CUCHEL, M, 2023).
4. Pequenas moléculas ativadoras de LCAT: Estão em fases iniciais de desenvolvimento e ainda não há dados clínicos robustos (FREEMAN, L. A, KARATHANASIS, S. K, REMALEY, A. T, 2020).

Em resumo, o tratamento atual da deficiência de LCAT é predominantemente de suporte, com terapias específicas (rhLCAT, miméticos de HDL, terapia gênica) em investigação clínica. O manejo deve ser individualizado, considerando a heterogeneidade clínica e a progressão variável da doença renal (VITALI, C, RADER, D. J, CUCHEL, M, 2023).

Devido à raridade da condição discutida nesta monografia, atualmente existem dados limitados sobre suas taxas de mortalidade. A deficiência completa de LCAT manifesta-se como uma doença mais grave, de prognóstico pior, que surge precocemente na infância, acompanhada de sintomas pronunciados. Em contraste, a deficiência parcial de LCAT, com sintomas mais leves, geralmente surge mais tarde na vida (CARTY, J. R; ANASTASOPOULOU C, 2025).

CONCLUSÃO

A LCAT é uma enzima chave no metabolismo lipídico. Mutações no gene LCAT resultam em duas síndromes: FLD e FED. Na FED, há deficiência parcial de LCAT e os pacientes são relativamente menos sintomáticos, a doença é mais branda. Pacientes com FLD apresentam deficiência completa de LCAT e apresentam doença mais grave, com prognóstico pior. Ambos os grupos apresentam anormalidades no perfil lipídico. A associação entre a deficiência de LCAT e a progressão de aterosclerose não foi estabelecida e provavelmente depende do contexto de cada paciente. Novos tratamentos para essa doença genética rara estão em andamento.

Para indivíduos que desenvolvem doença renal terminal (DRT), opções como diálise e transplante renal são oferecidas. Embora haja evidências de recorrência da doença em aloenxertos renais, é importante observar que resultados aceitáveis a longo prazo foram observados em pacientes transplantados, corroborando a necessidade de encaminhamento desses pacientes para centros especializados (CARTY, J. R; ANASTASOPOULOU C, 2025).

REFERÊNCIAS

- BALWANI, M. R. et al. **An unusual presentation of LCAT deficiency as nephrotic syndrome with normal serum HDL-C level.** *Journal of Nephropharmacology*, v. 6, n. 1, p. 23-26, 2017.
- BOGAARD, B. V. D. et al. **Patients with low HDL-cholesterol caused by mutations in LCAT have increased arterial stiffness.** *Atherosclerosis*, v. 225, n. 2, p. 481-485. 2012.
- CALABRESI, L. et al. **Functional lecithin:cholesterol acyltransferase is not required for efficient atheroprotection in humans.** *Circulation*, v. 120, p.628-635. 2009.
- CALABRESI, L. et al. **The molecular basis of lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency syndromes: a comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families.** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 25, p. 1972-1978, 2005.
- CARTY, J. R; ANASTASOPOULOU C. **Lecithin-Cholesterol Acyltransferase Deficiency.** Jan, 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603731/> Acesso em: 25 ago 2025.
- CUALING, H; NAGHASHPOUR, M. **Splenomegaly with sea-blue histiocytosis, dyslipidemia, and nephropathy in a patient with lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: a clinicopathologic correlation.** *Metabolism*, v. 58, n. 10, p. 1459-1464, out. 2009.
- FREEMAN, L. A, KARATHANASIS, S. K, REMALEY, A. T. **Novel Lecithin: Cholesterol Acyltransferase-Bases Therapeutic Approaches.** *Current Opinion in Lipidology*, v. 31, n. 2, p. 71-79, 2020.
- GINSBERG, H. N. **Lipoprotein physiology.** *Endocrinology and metabolismo clinics of North America*, v. 27, n. 3, p. 503-519, set. 1998.
- HIRASHIO, S. et al. **Characteristic kidney pathology, gene abnormal ity and treatments in LCAT deficiency.** *Clinical and Experimental Nephrology*, v. 18, n. 2, p. 189-193. 2014.
- HOVINGH, G. K. et al. **Compromised LCAT function is associated with increased atherosclerosis.** *Circulation*, v. 112, p. 879-884. 2005.
- KURODA, M. et al. **LCAT-trial-24 weeks: Protocol for a clinical study to evaluate the safety of regenerative medicine and gene therapy by the autologous transplantation of human lecithin:cholesterol acyltransferase gene-transduced human pre-adipocytes.** *Contemporary Clinical Trials Communications*, v. 28, ago. 2022.
- LEAL-GONZALEZ, R. et al. **LCAT deficiency and pregnancy: Case report.** *Obstetric Medicine*, v. 14, n. 3, p. 193-196, set. 2021.

MEHTA, R. et al. **LCAT deficiency: a systematic review with the clinical and genetic description of Mexican kindred.** *Lipids in Health and Disease*, v. 13, n. 20, jul. 2021.

OLDONI, F. et al. **Complete and Partial Lecithin:Cholesterol Acyltransferase Deficiency Is Differentially Associated With Atherosclerosis.** *Circulation*, v. 138, n. 10, p. 1000-1007, set. 2018.

ROSENSON, R. S. et al. **HDL and atherosclerotic cardiovascular disease: genetic insights into complex biology.** *Nature Reviews Cardiology*, v. 15, n.1, p. 9 -19, 2018.

ROUSSET, X. et al. **Lecithin Cholesterol Acyltransferase: An Anti- or Pro-atherogenic Factor?** *Current Atherosclerosis Reports*, v. 13, n. 3, p. 249-256, jun. 2011.

SAEEDI, R. et al. **A review on lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency.** *Clinical Biochemistry*, v. 48, p. 472-475, 2015.

SANTAMARINA-FOJO, S. et al. **Lecithin-cholesterol acyltransferase: role in lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport and atherosclerosis.** *Current Opinion in Lipidology*, v. 11, n. 3, p. 267 – 275, jun. 2000.

SCHAEFER, P. et al. **Diagnosis and treatment of high density lipoprotein deficiency.** *Progress in Cardiovascular Diseases*, v. 59, n. 2. P. 97-106. 2016.

SHOJANIA, A. M, JAIN, S. K, SHOHET, S. B. **Hereditary lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. Report of 2 new cases and review of the literature.** *Clinical and Investigativa Medicine*, v. 6, p. 49-55, 1983.

SILVERSTEIN, M. N, ELLEFSON, R. D. **The syndrome of the sea-blue histiocyte.** *Seminars in Hematology*, v. 9, p. 293-307, 1972.

VITALI, C, RADER, D. J, CUCHEL, M. **Novel Therapeutic Opportunities for Familial Lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: promises and challenges.** *Current Opinion in Lipidology*, v. 34, n. 2, p. 35-43. 2023.

YANG, K. et al. **LCAT- targeted therapies: Progress, failures and future.** *Biomed Pharmacother*, v. 147, mar. 2022.

WEBER, C. L. et al. **Stability of lipids on peritoneal dialysis in a patient with familial LCAT deficiency.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 22, p. 2084 - 2088, 2007.