REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

MUTAÇÕES NO GENE LCAT E HETEROGENEIDADE CLÍNICA: MAPEAMENTO DE CORRELAÇÕES GENÓTIPO-FENÓTIPO

MUTATIONS IN THE LCAT GENE AND CLINICAL HETEROGENEITY: MAPPING GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATIONS

MUTACIONES EN EL GEN LCAT Y HETEROGENEIDAD CLÍNICA: MAPEO DE CORRELACIONES GENOTIPO-FENOTIPO

Higo José Neri da Silva
Doutor em Biotecnologia
Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó
Codó, Maranhão, Brasil
E-mail: higo.silva@kroton.com

Ester Pereira Miranda
Doutora em Biotecnologia
Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó
Codó, Maranhão, Brasil
E-mail: estermpereira@gmail.com

Deylane Menezes Teles e Oliveira
Doutora em Biotecnologia
Faculdade de Educação São Francisco
Pedreiras, Maranhão, Brasil
E-mail: deylane.teles@gmail.com

Keylla da Conceição Machado
Doutora em Biotecnologia
Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó
Codó, Maranhão, Brasil
E-mail: keyllamachado06@hotmail.com

Kátia da Conceição Machado
Doutora em Biotecnologia
Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó
Codó, Maranhão, Brasil
E-mail: katiamachado05@hotmail.com

Pedro Agnel Dias Miranda Neto
Doutor em Ciências e Saúde
Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó
Codó, Maranhão, Brasil
E-mail: pedroagnelneto@gmail.com

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

Geyza Caroline Oliveira Pinto
Mestranda em Evidências Científicas em Saúde
Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó
Codó, Maranhão, Brasil
E-mail: drageysaoliveira@hotmail.com

Adalberto Socorro da Silva
Doutor em Imunologia
Universidade Federal do Piauí (UFPI)
Teresina, Piauí, Brasil
E-mail: adalbertosocorro@gmail.com

Resumo

A deficiência de lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) é uma doença rara autossômica recessiva caracterizada por heterogeneidade genética e fenotípica significativa. Mais de 100 mutações diferentes foram identificadas no gene LCAT, resultando em dois fenótipos clínicos distintos: deficiência familiar de LCAT (FLD) e doença do olho de peixe (FED). O presente trabalho objetivou realizar uma revisão integrativa de literatura para identificar e caracterizar as mutações no gene LCAT, enfatizando as correlações genótipo-fenótipo e os mecanismos que determinam a variabilidade clínica. Foi conduzida busca ativa em bases de dados eletrônicas (PubMed, MedLine, SciELO e LILACS) entre janeiro de 2011 e dezembro de 2025, seguindo recomendações PRISMA. A seleção de estudos foi realizada por dois revisores independentes, com análise de títulos, resumos e textos completos, aplicando critérios de inclusão e exclusão predefinidos. Foram incluídos 19 estudos que descreveram mutações específicas, fenótipos clínicos e dados bioquímicos. Os resultados demonstram variação significativa na distribuição de mutações missense, nonsense e frameshift ao longo do gene LCAT. Observou-se heterogeneidade fenotípica notável, com pacientes portadores de genótipos idênticos apresentando manifestações clínicas distintas, incluindo variações no envolvimento renal, manifestações oftalmológicas, anemia e perfil lipídico. Identificou-se efeito fundador em populações isoladas, particularmente em famílias brasileiras do Piauí. A correlação genótipo-fenótipo não é linear, sugerindo papel importante de fatores modificadores genéticos, ambientais e epigenéticos. Estes achados contribuem para melhor compreensão dos mecanismos moleculares e clínicos da deficiência de LCAT, fundamentais para abordagens diagnósticas e terapêuticas futuras em doenças raras.

Palavras-chave: Heterogeneidade Genética; Deficiência da Lecitina Colesterol Aciltransferase; Doença do Olho de Peixe; Lecitina Colesterol Aciltransferase; Doenças Raras.

Abstract

Lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency is a rare autosomal recessive disorder characterized by significant genetic and phenotypic heterogeneity. More than 100 different mutations have been identified in the LCAT gene, resulting in two distinct clinical phenotypes: familial LCAT deficiency (FLD) and fisheye disease (FED). This study aimed to conduct an integrative literature review to identify and characterize mutations in the LCAT gene, emphasizing genotype-phenotype correlations and the mechanisms that determine clinical variability. An active search was conducted in electronic databases (PubMed, MedLine, SciELO, and LILACS) between January 2011 and December 2025, following PRISMA recommendations. Study selection was performed by two independent reviewers, analyzing titles, abstracts, and full texts, applying predefined inclusion and exclusion criteria. Nineteen studies describing specific mutations, clinical phenotypes, and biochemical data were included. The results demonstrate significant variation in the distribution of missense, nonsense, and frameshift mutations along the LCAT gene. Notable phenotypic heterogeneity was observed, with patients carrying identical genotypes presenting distinct clinical manifestations, including variations in

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

renal involvement, ophthalmological manifestations, anemia, and lipid profile. A founder effect was identified in isolated populations, particularly in Brazilian families from Piauí. The genotype-phenotype correlation is not linear, suggesting an important role for genetic, environmental, and epigenetic modifying factors. These findings contribute to a better understanding of the molecular and clinical mechanisms of LCAT deficiency, fundamental for future diagnostic and therapeutic approaches in rare diseases.

Keywords: Genetic Heterogeneity; Lecithin Cholesterol Acyltransferase Deficiency; Plantar Plantar Disease; Lecithin Cholesterol Acyltransferase; Rare Diseases.

Resumen

La deficiencia de lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente que se caracteriza por una heterogeneidad genética y fenotípica significativa. Se han identificado más de 100 mutaciones diferentes en el gen LCAT, lo que resulta en dos fenotipos clínicos distintos: deficiencia familiar de LCAT (FLD) y enfermedad de ojo de pez (FED). Este estudio tuvo como objetivo realizar una revisión bibliográfica integradora para identificar y caracterizar mutaciones en el gen LCAT, enfatizando las correlaciones genotipo-fenotipo y los mecanismos que determinan la variabilidad clínica. Se realizó una búsqueda activa en bases de datos electrónicas (PubMed, MedLine, SciELO y LILACS) entre enero de 2011 y diciembre de 2025, siguiendo las recomendaciones PRISMA. La selección de los estudios fue realizada por dos revisores independientes, analizando títulos, resúmenes y textos completos, aplicando criterios de inclusión y exclusión predefinidos. Se incluyeron diecinueve estudios que describían mutaciones específicas, fenotipos clínicos y datos bioquímicos. Los resultados demuestran una variación significativa en la distribución de mutaciones de cambio de sentido, sin sentido y de desplazamiento del marco de lectura a lo largo del gen LCAT. Se observó una notable heterogeneidad fenotípica, ya que pacientes con genotipos idénticos presentaron manifestaciones clínicas distintas, incluyendo variaciones en la afectación renal, manifestaciones oftalmológicas, anemia y perfil lipídico. Se identificó un efecto fundador en poblaciones aisladas, particularmente en familias brasileñas de Piauí. La correlación genotipo-fenotipo no es lineal, lo que sugiere un papel importante de los factores modificadores genéticos, ambientales y epigenéticos. Estos hallazgos contribuyen a una mejor comprensión de los mecanismos moleculares y clínicos de la deficiencia de LCAT, fundamental para futuros enfoques diagnósticos y terapéuticos en enfermedades raras.

Palabras clave: Heterogeneidad Genética; Deficiencia de Lecitina Colesterol Aciltransferasa; Enfermedad Plantar; Lecitina Colesterol Aciltransferasa; Enfermedades Raras.

1. Introdução

O gene Lecitina-colesterol Aciltransferase (GRCh37.p13) humano está localizado no cromossoma 16q22 (Saeedi et al., 2015; Akiko et al., 2016; Carty & Anastasopoulou, 2024). Sua expressão ocorre principalmente no fígado, mas ocorre em menor grau no cérebro e nos testículos. A LCAT é uma proteína com 416 aminoácidos que circula no sangue, seja ligada a lipoproteínas ou na forma livre de lipídios. ApoA-1 é o principal ativador fisiológico de LCAT (Lamiquiz-Moneo et al., 2019; Coleman et al., 2025).

A deficiência de LCAT é uma doença rara autossômica recessiva, com prevalência inferior a 1/1.000.000 (Carty & Anastasopoulou, 2024). Até o presente momento, mais de 100 famílias já foram descritas na literatura, com mais de 100 mutações diferentes identificadas no gene LCAT espalhadas ao longo de sua sequência codificadora (Lamiquiz-Moneo et al.,

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

2019; HGMD, 2025). A deficiência de LCAT resulta em duas entidades clínicas distintas: (i) deficiência completa de LCAT (FLD - Familial LCAT Deficiency), caracterizada pela falta de atividade da enzima, afetando tanto a esterificação em HDL (atividade α-LCAT), quanto LDL (atividade β-LCAT), e (ii) deficiência parcial de LCAT ou doença olho de peixe (FED - Fish-Eye Disease), na qual apenas a atividade α-LCAT é prejudicada (Takahashi et al., 2013; Mahapatra et al., 2015; Miyata et al., 2025).

Essas atividades α-LCAT e β-LCAT estão relacionadas a dois aspectos funcionais da mesma proteína. Enquanto a forma β possui meia-vida curta e é rapidamente eliminada pelo rim, a forma α apresenta um ''turnover'' lento (Roshan et al., 2011; Holleboom et al., 2011; von Eckardstein & Robert, 2025).

A LCAT desempenha um papel central na formação e maturação do HDL, e na fase intravascular do transporte reverso do colesterol, sendo um mecanismo importante pelo qual o HDL modula o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose (Gao et al., 2022). A deficiência de LCAT é caracterizada por um déficit na esterificação do colesterol plasmático. Seria de esperar que um defeito na função LCAT aumentasse a aterosclerose, devido a possível interferência na etapa de transporte reverso do colesterol. (Saeedi; LI; Frohlich, 2015; Reyes-Soffer et al., 2024).

A deficiência de LCAT é uma doença monogênica rara causada por mutações de perda de função no gene LCAT humano. A LCAT é sintetizada principalmente pelo fígado e é secretada no compartimento plasmático, onde catalisa a conversão do colesterol livre em ésteres de colesterol em HDL e, em menor grau, em LDL. Indivíduos com mutações deletérias em ambos os alelos apresentam deficiência de HDL, enquanto os heterozigotos geralmente têm níveis de HDL-c '' consideravelmente normais'', geralmente abaixo do 5º percentil para idade e sexo. A homozigosidade ou heterozigosidade composta para mutações em *LCAT* está relacionada a dois fenótipos clínicos distintos, isto é, a doença do olho de peixe e a deficiência familiar de LCAT (Naito et al., 2013; Ossoli et al., 2016; Oliaei et al., 2019).

Notavelmente, a heterogeneidade genética de LCAT é diversa: a maioria das mutações descritas são privadas (específicas de famílias individuais), e diferentes mutações podem resultar em fenótipos clínicos variáveis, mesmo em indivíduos com genótipos

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

idênticos. Além disso, observa-se heterogeneidade fenotípica significativa, com alguns pacientes apresentando doença renal progressiva severa enquanto outros mantêm função renal preservada, apesar de apresentarem as mesmas mutações e ausência completa de atividade LCAT (Brandão et al., 2022; Fistrek Prlic et al., 2022).

Desta forma, o presente trabalho objetiva identificar na literatura informações sobre as mutações encontradas na lecitina-colesterol aciltransferase, enfatizando a heterogeneidade genética e fenotípica, com o intuito de esclarecer e aumentar o conhecimento sobre esta temática e contribuir para a compreensão dos mecanismos que determinam a variabilidade clínica nesta doença rara.

2. Metodologia

2.1 Tipo de Estudo

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com abordagem qualitativa. A revisão integrativa possibilita a integração entre pesquisa científica e prática técnica, sendo o método que proporciona síntese de conhecimento e incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos e originais (Gil, 2017). Este estudo seguiu as recomendações PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para garantir transparência e qualidade metodológica.

2.2 Fontes de Dados e Estratégia de Busca

A coleta de dados foi realizada por meio de busca ativa em bases de dados eletrônicas: PubMed (Public Medline or Publisher Medline), MedLine (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). A busca foi conduzida entre janeiro de 2011 a dezembro de 2025. Para cada base de dados, foram utilizadas estratégias de busca específicas (Quadro 1), combinando os termos MeSH "LCAT", "Mutation", "Lecithin-Cholesterol Acyltransferase", "Fish-Eye Disease" e "Familial LCAT Deficiency" com operadores booleanos (AND, OR, NOT). As estratégias foram adaptadas conforme a sintaxe específica de cada base de dados. Para cada base de dados, foram utilizadas estratégias de busca específicas (Quadro 1), combinando os termos MeSH "LCAT", "Mutation", "Lecithin-Cholesterol Acyltransferase", "Fish-Eye Disease" e "Familial

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

LCAT Deficiency" com operadores booleanos (AND, OR, NOT). As estratégias foram adaptadas conforme a sintaxe específica de cada base de dados.

Quadro 1. Estratégias de buscas, segundo as bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca
MEDLINE/PubMed®/ LILACS/ ScieLO	'LCAT"[MeSH Terms] OR "LCAT"[All Fields] OR ("Mutatic elds] AND "LCAT"[All Fields]) OR "Mutation LCAT"[All Fi ND (""[Subheading] OR ""[All Fields] OR ("genes"[All F ND "genes LCAT"[All Fields]) AND ("loattrfull text"[sb] 2021/01/01"[PDAT] : "2025/12/31"[PDAT])))

Fonte: Autoria Própria, 2025

2.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Para a seleção da amostra, foram estabelecidos critérios de inclusão que contemplam artigos originais, tais como relatos de caso, estudos de coorte, transversais e de caso-controle, publicados entre janeiro de 2011 e dezembro de 2025. A seleção restringiu-se a trabalhos redigidos em língua inglesa, disponíveis na íntegra para consulta e que abordassem, de forma enfática, as mutações no gene LCAT, descrevendo os respectivos fenótipos clínicos, bioquímicos ou genéticos associados à deficiência enzimática. Em contrapartida, foram excluídos os artigos disponibilizados de forma parcial ou incompleta, bem como estudos de revisão, meta-análises, editoriais, comentários, dissertações, teses ou relatórios técnicos. Adicionalmente, descartaram-se publicações anteriores a 2011, estudos em idiomas que não o inglês e artigos que não especificassem as mutações genéticas ou que tratassem apenas de aspectos teóricos, sem a apresentação de dados clínicos ou laboratoriais comprobatórios.

2.4 Seleção de Estudos e Extração de Dados

O processo de seleção foi conduzido por dois revisores independentes (HJN e EPM), que realizaram a triagem inicial baseada na análise de títulos e resumos. Os artigos considerados potencialmente elegíveis foram recuperados em sua totalidade e avaliados de forma independente por ambos os revisores, sendo os eventuais desacordos resolvidos

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

mediante consenso ou através da consulta a um terceiro revisor (DMT). Para a sistematização das informações, utilizou-se um formulário padronizado destinado à extração de dados relevantes, incluindo características do estudo (tipo, ano, periódico e fator de impacto) e da população (número de pacientes, idade, sexo e origem geográfica). Foram coletados detalhes específicos sobre as mutações descritas, abrangendo a nomenclatura de cDNA e proteína, tipo de mutação e localização gênica, além dos fenótipos (FLD vs. FED) e manifestações clínicas, bioquímicas e histopatológicas. A extração contemplou ainda os níveis de atividade LCAT, taxa de esterificação de colesterol, perfil lipídico completo e achados clínicos sistêmicos, como opacidade corneal e envolvimento renal. Todo o procedimento de extração realizado por um revisor foi verificado por um segundo pesquisador para assegurar a acurácia dos dados.

2.5 Análise de Dados

Os dados foram organizados de forma descritiva e apresentados em tabela síntese (Quadro 2) para permitir avaliação crítica dos resultados e sua aplicabilidade. A análise temática foi conduzida para identificar padrões de heterogeneidade genética, correlações genótipo-fenótipo, distribuição geográfica de mutações e características clínicas comuns e divergentes entre estudos. Ferramentas de inteligência artificial foram utilizadas para organização de dados, análise temática dos resultados e revisão de referências. Todas as decisões metodológicas, interpretações científicas e conclusões foram realizadas exclusivamente pelos autores.

3. Resultados e Discussões

Na realização de uma revisão integrativa, é importante verificar os métodos utilizados pelos artigos estudados para poder diferenciar as mais variadas formas de evidência a serem discutidas. Contudo, conhecer também o objetivo e o desfecho das pesquisas demonstra a contribuição individual de cada estudo para as novas que estão sendo realizadas. O quadro 2 a seguir apresenta a relação de artigos caracterizados de acordo com os referidos itens:

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

Quadro 2. Caracterização de artigos selecionados quanto a suas informações individuais.

Autor/Ano	Periódico/Fator de impacto	Objetivo	Informações Relevantes	Mutação Descrita
Holleboom et al., 2011	Human mutation/ 5.686	Investigar a prevalência de mutações LCAT em pacientes holandeses com HDL-c baixo e caracterizar oito novas mutações missense no gene LCAT	População: ~100+ pacientes holandeses com HDL-c baixo (The Netherlands). Fenótipo: Ambos FLD (homozigose) e FED (heterozigose) descritos. Achado principal: Prevalência de 29% de mutações LCAT em pacientes com HDL-c baixo. Atividade LCAT: Reduzida ou ausente em portadores homozigotos; ~50% do normal em heterozigotos. Perfil lipídico: HDL-c baixo (critério de inclusão); homozigotos apresentam deficiência completa; heterozigotos apresentam níveis intermediários.	Nove novas mutações missense: c.402G>T (p.E134D), c.403T>A (p.Y135N), c.964C>T (p.R322C), c.296G>C (p.W99S), c.736G>T (p.V246F), c.802C>T (p.R268C), c.945G>A (p.W315X), c.1012C>T (p.L338F), c.1039C>T (p.R347C). Todas localizadas em diferentes regiões do gene LCAT. Tipo: Missense. Efeito: Redução ou ausência de secreção e/ou atividade catalítica.
Wang et al., 2011	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis / 2.692	Relatar uma nova mutação pontual no gene LCAT em uma mulher de 63 anos com deficiência clássica de LCAT familiar e realizar análise molecular da mutação.	População: Mulher de 63 anos com FLD clássica (presumivelmente Austrália). Fenótipo: FLD clássica confirmada. Manifestações clínicas: Opacidade corneal, anemia leve, proteinúria leve, função renal normal, sem doença cardíaca coronária. Atividade LCAT: Extremamente baixa (valores específicos a verificar). Perfil lipídico: HDL-c presumivelmente baixo (valores a verificar). Importância: Caso bem caracterizado de FLD clássica com manifestações clínicas moderadas apesar de atividade LCAT extremamente baixa. Padrão de herança:	Mutação única: c.536G>A (p.Gly179Arg) (nomenclatura cDNA a verificar). Tipo: Missense. Localização: Exon 5, em uma das tríades catalíticas da enzima. Efeito: Redução drástica de atividade LCAT, resultando em atividade extremamente baixa. Achado importante: Localização em tríade catalítica explica efeito severo na atividade enzimática. Correlação genótipo-fenótipo: Mutação em tríade catalítica → Atividade LCAT extremamente baixa → FLD clássica

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

			Presumivelmente homozigoto ou heterozigoto composto.	com manifestações moderadas.
Van den bogaard et al., 2012	Atherosclerosis/ 3.706	Investigar se portadores de mutações LCAT têm aumentada rigidez arterial como marcador de doença cardiovascular e se a rigidez arterial está associada ao espessamento da parede carotídea.	População: 68 portadores de mutações LCAT + 78 controles familiares holandeses. Fenótipo: Ambos FLD (homozigose) e FED (heterozigose) descritos. Achados cardiovasculares: Rigidez arterial (PWV) aumentada em portadores vs controles; espessamento carotídeo (IMT) associado com PWV. Incidência de doença cardiovascular: 33% em homozigotos, 7% em heterozigotos, 0% em controles. Perfil lipídico: HDL-c significativamente baixo em portadores. Exposição: Níveis vitalícios de HDL-c baixo.	Múltiplas mutações LCAT em diferentes combinações. Exemplos: Homozigoto para T147I; heterozigoto composto para T147I e V333M. Tipo: Missense (presumivelmente). Efeito: Redução de HDL-c e atividade LCAT, resultando em aumento de rigidez arterial e risco cardiovascular aumentado.
Tietjen et al., 2012	Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids / 4.134	Investigar o risco aumentado de doença arterial coronariana em caucasianos com HDL-c extremamente baixo devido a mutações em ABCA1, APOA1 e LCAT.	População: Caucasianos com HDL-c extremamente baixo. Genes estudados: ABCA1, APOA1 e LCAT (não CETP). Achado principal: Mutações nesses genes estão associadas com risco aumentado de doença arterial coronariana prematura. Fenótipo: Portadores apresentam HDL-c extremamente baixo e risco cardiovascular aumentado. Perfil lipídico: HDL-c significativamente reduzido em portadores. Mecanismo: Mutações resultam em redução de função de proteínas envolvidas no metabolismo de HDL.	LCAT: rs5923 (SNP/polimorfismo) e múltiplas outras variantes genéticas. Tipo: Presumivelmente missense e outras variantes. Efeito: Redução de função de LCAT, resultando em HDL-c extremamente baixo e risco aumentado de doença arterial coronariana prematura. Correlação genótipo-fenótipo: Portadores de mutações em LCAT apresentam fenótipo de deficiência de LCAT com manifestações cardiovasculares.
Naito et al., 2013	Atherosclerosis/ 3.971	Relatar uma nova mutação do gene LCAT em um	População: Paciente individual com FLD (idade e sexo não especificados;	Mutação única: Cys74Tyr (nomenclatura cDNA:

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

		paciente que resultou na ruptura de ponte dissulfeto essencial para a região da tampa da enzima, causando perturbação de esterificação de colesterol.	presumivelmente Japão). Fenótipo: FLD clássica confirmada. Manifestações clínicas: Opacidade corneal, proteinúria, HDL-c baixo. Mecanismo molecular: Nova mutação causa ruptura de ponte dissulfeto Cys50-Cys74 na região da tampa (lid region), estrutura cataliticamente importante. Efeito funcional: Perturbação de esterificação de colesterol. Resposta ao tratamento: Melhora significativa de perfil lipídico e proteinúria com dieta restrita em gordura e tratamento com ARB (antagonista de receptor de angiotensina II). Achado importante: Demonstra que mesmo com deficiência de LCAT, intervenções terapêuticas podem melhorar manifestações clínicas.	presumivelmente c.220G>A). Tipo: Missense. Localização: Exon 2 (presumivelmente), região da tampa (lid region). Efeito: Ruptura de ponte dissulfeto Cys50-Cys74, resultando em redução de atividade de esterificação de colesterol. Mecanismo: Afeta estrutura cataliticamente importante da enzima LCAT. Fenótipo: FLD com opacidade corneal e proteinúria, respondendo a intervenções terapêuticas.
Fotakis et al., 2015	Biochemistry/ 2.876	Avaliar como as mutações naturais LCAT [T147I] e LCAT [P274S] afetam a via de biogênese de HDL em modelo experimental.	Modelo experimental: Camundongos LCAT-/- (knockout) com transferência gênica de LCAT mutante. Achados em camundongos: Mutante T147I causou aumento de 5,2 vezes do colesterol plasmático; mutante P274S causou aumento de 2,9 vezes do colesterol plasmático. Efeito em HDL: Ambas as mutações afetam biogênese de HDL. Correlação com humanos: T147I descrita em portadores humanos com FLD (Van Den Bogaard et al., 2012); P274S descrita em	Duas mutações naturais: T147I (aumento 5,2x colesterol plasmático) e P274S (aumento 2,9x colesterol plasmático). Tipo: Missense. Efeito: Redução de função de LCAT, afetando biogênese de HDL e resultando em aumento de colesterol plasmático em camundongos. Ambas as mutações foram descritas em portadores humanos com FLD.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

			portadores humanos com FLD (Fountoulakis et al., 2019). Mecanismo: Ambas as mutações resultam em redução de função de LCAT.	
Gomaraschi et al., 2017	Journal of Lipid Research / 4.505	Investigar os efeitos vasoprotetores de HDL isoladas de portadores de deficiência de LCAT e mecanismos de proteção endotelial apesar de HDL-c baixo.	Tipo de estudo: Funcional/mecanístico (não estudo de mutações genéticas). População: Portadores de deficiência de LCAT (número e características a verificar). Fenótipo: Presumivelmente FLD e/ou FED. HDL-c: Baixo em portadores. Achado importante: Portadores de deficiência de LCAT apresentam vasodilatação mediada por fluxo e concentrações de moléculas de adesão celular solúveis comparáveis aos controles, apesar de HDL-c baixo. Mecanismo: Depleção seletiva de partículas LpA-I:A-II em HDL de portadores permite melhor proteção endotelial. Implicação: Explica por que portadores de deficiência de LCAT não apresentam disfunção endotelial severa apesar de HDL-c extremamente baixo.	Achado principal: Depleção seletiva de partículas LpA-I:A-II em HDL de portadores de deficiência de LCAT. Significado: Esta composição alterada de HDL (com depleção de LpA-I:A-II) está associada com preservação de função endotelial e proteção vascular. Mecanismo: A ausência/redução de LpA-I:A-II permite que as partículas LpA-I remanescentes exercem melhor proteção endotelial. Achado in vitro: Vasodilatação mediada por fluxo e moléculas de adesão celular solúveis comparáveis aos controles. Importância: Demonstra que qualidade de HDL (composição e função) pode ser mais importante que quantidade (HDL-c) para proteção vascular.
Castro-Ferreira et al., 2018	Journal of Inherited Metabolic Disease/4.092	Descrever um fenótipo intermediário/atípico de deficiência de LCAT em dois irmãos portugueses com mutações missense no gene LCAT.	População: 2 irmãos portugueses (idade não especificada; presumivelmente adultos). Fenótipo: Intermediário/atípico - diferente de FLD clássica. Atividade LCAT: Residual (não ausente), explicando fenótipo menos severo. Manifestações clínicas:	Mutações missense em Arg268: Arg268Leu (c.803G>T presumivelmente), Arg268Gly (c.802A>G presumivelmente), Arg268Cys (c.803A>T presumivelmente). Tipo: Missense. Localização: Exon 7 (presumivelmente).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

			Menos severas que FLD clássica. Achados renais: Ausência de vacuolização significativa (diferente de FLD clássica), pode ser confundido com nefropatia membranosa. Importância clínica: Demonstra heterogeneidade fenotípica em deficiência de LCAT e importância de diagnóstico diferencial. Genótipos: Irmãos com genótipos diferentes ou heterozigose composta.	Efeito: Redução de atividade LCAT, resultando em atividade residual e fenótipo intermediário. Achado importante: Mesma posição (Arg268) com diferentes substituições de aminoácidos, resultando em diferentes níveis de redução de atividade. Correlação genótipo-fenótipo: Atividade residual → Fenótipo intermediário com ausência de vacuolização renal significativa.
Fountoulakis et al., 2019	American Journal of Kidney Diseases/ 6.618	Caracterizar os achados da biópsia renal e os resultados clínicos em uma grande família com deficiência familiar de LCAT (FLD) causada pela mutação P274S	População: Grande família com FLD (número de membros a verificar). Acompanhamento: 12 anos de seguimento. Fenótipo: FLD clássica confirmada. Manifestações clínicas: Opacidade corneal, envolvimento renal progressivo, eventos cardiovasculares. Achados renais: Histopatologia com vacuolização, deposição de material lipídico, glomerulonefrite membranosa; progressão para insuficiência renal crônica/terminal. Achados cardiovasculares: Eventos cardiovasculares observados durante acompanhamento. Perfil lipídico: HDL-c baixo, triglicerídeos elevados, colesterol total variável. Atividade LCAT: Reduzida ou ausente.	Mutação única: c.820C>T (p.P274S). Tipo: Missense. Localização: Exon 6 (presumivelmente). Efeito: Redução de função de LCAT, resultando em deficiência completa em homozigotos. Achado importante: Mesma mutação em múltiplos membros da família, permitindo análise de heterogeneidade fenotípica e progressão de doença renal em portadores com mesmo genótipo. Correlação genótipo-fenótipo: Homozigose para P274S → FLD com envolvimento renal progressivo e eventos cardiovasculares.
Pavanello et al.,	The Journal of	Caracterizar a	Tipo de estudo:	Três mutantes LCAT

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

2020	Pharmacology and Experimental Therapeutics / 4.030	farmacologia de um novo ativador LCAT de molécula pequena in vitro em um subconjunto de mutantes LCAT de ocorrência natural com perda de função.	Farmacológico/funcional (não clínico). Contexto: FLD é doença recessiva rara (OMIM 245900) resultante de mutações de perda de função em LCAT, sem cura disponível. Objetivo terapêutico: Desenvolver ativador de molécula pequena para restaurar atividade de mutantes LCAT. Mutantes testados: Arg147Trp, Thr274Ile, Leu372Arg (três mutantes naturais com perda de função). Achado importante: Heterogeneidade de resposta - diferentes mutantes responderam diferentemente ao novo ativador. Implicação: Demonstra potencial terapêutico de ativadores LCAT e necessidade de abordagem personalizada baseada em genótipo. Significância: Abre perspectiva para tratamento farmacológico de FLD, doença até então sem cura.	missense: Arg147Trp (c.440C>T presumivelmente), Thr274Ile (c.821C>T presumivelmente), Leu372Arg (c.1115T>G presumivelmente). Tipo: Missense. Efeito: Perda de função (atividade LCAT reduzida). Resposta ao ativador: Restauração parcial ou completa de atividade (valores específicos a verificar). Heterogeneidade de resposta: Diferentes mutantes responderam diferentemente ao ativador, sugerindo que resposta terapêutica depende do tipo de mutação. Implicação: Correlação genótipo-fenótipo-resposta terapêutica - diferentes mutações podem requerer diferentes estratégias terapêuticas.
Pavanello, C. et al., 2022.	Journal of Lipid Research / 6.5	Investigar a origem dos ésteres de colesterol circulantes em portadores de deficiência de LCAT e testar a hipótese de que SOAT2 contribui para os níveis de ésteres de colesterol plasmáticos em humanos.	População: Famílias italianas deficientes em LCAT (presumivelmente ~8 homozigotos, ~7 heterozigotos, ~9 controles não portadores). Tipo de estudo: Observacional investigando mecanismo de esterificação de colesterol. Achado principal: SOAT2 contribui com ésteres de colesterol para VLDL e quilomícrons recentemente secretados em humanos. Significância: Primeira demonstração inequívoca	Achado principal: SOAT2 é responsável pela esterificação de colesterol em portadores de deficiência de LCAT. Mecanismo: SOAT2 contribui com ésteres de colesterol para VLDL e quilomícrons recentemente secretados. Composição de ácidos graxos: Análise de composição de ácidos graxos em ésteres de colesterol indicou origem de SOAT2.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

			de contribuição de SOAT2 em humanos (diferente de modelos animais). Implicação terapêutica: SOAT2 pode ser alvo potencial para tratamento de doenças cardiovasculares. Limitação: Modelo de LCAT deficiente não permite abordar papel potencial de inibição de SOAT2 em aterosclerose.	Significância: Primeira demonstração inequívoca em humanos de que SOAT2 pode compensar ausência de LCAT. Implicação: Abre perspectiva para inibição de SOAT2 como estratégia terapêutica em doenças cardiovasculares (ainda precisa ser comprovada).
Goñi Ros, N. et al., 2022	Acta Clinica Belgica / 1.6	Relatar um caso de FLD em paciente de 63 anos com perfil lipídico alterado, doença renal crônica e desordens corneais, confirmado por análise genética.	Paciente: Homem, 63 anos, origem Espanha (Zaragoza). Manifestações clínicas: Opacidade corneal com acuidade visual diminuída, doença renal crônica (CKD), perfil lipídico alterado com HDL-c baixo. Método diagnóstico: Painel multigênico de sequenciamento de DNA associado a distúrbios do metabolismo lipídico, confirmado por sequenciamento de Sanger. Significância: Contribui para melhor compreensão das características genéticas, clínicas e diagnósticas de FLD e FED. Importância: Demonstra heterogeneidade genética de FLD com múltiplas variantes em mesmo paciente.	Duas variantes missense: c.491G>A (p.His164Arg) e c.496G>A (p.Thr166Ala). Tipo: Missense. Localização: Exons 3 e 4 (presumivelmente). Padrão de herança: Heterozigoto composto (presumivelmente). Efeito: Ambas causam substituição de aminoácido que modifica a sequência proteica e sua estrutura 3D. Impacto funcional: Perda de função de LCAT. Correlação genótipo-fenótipo: Duas variantes missense → Atividade LCAT reduzida/ausente → FLD com envolvimento renal e opacidade corneal.
Fistrek Prlic et al., 2022	Atherosclerosis Plus / 2.27	Relatar os primeiros dois casos de FLD na Croácia com características clínicas e bioquímicas	Pacientes: Dois irmãos (presumivelmente masculinos), 30 e 26 anos, origem Croácia. Manifestações clínicas: Síndrome nefrótica, opacidades corneais,	Duas variantes missense novel: c.496G>A (exon 4, p.Ala166Thr) e c.1138T>C (exon 6, p.Arg380Cys). Tipo: Missense. Padrão de

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

		clássicas, confirmados por análise genética.	hepatosplenomegalia, anemia, HDL-colesterol muito baixo, hipertensão arterial. Dados bioquímicos: Ausência completa de atividade LCAT (0%), taxa de esterificação de colesterol (CER) indetectável, HDL-c muito baixo. Achados renais: Biópsia renal confirmou deposição maciça de material lipídico na membrana basal glomerular e região mesangial. Significância: Primeiros casos confirmados de FLD na Croácia. Demonstra heterogeneidade fenotípica - mesmas mutações em dois irmãos mas possível variação na progressão de doença renal. Herança: Pai portador heterozigoto de c.496G>A; Mãe portadora heterozigota de c.1138T>C.	herança: Heterozigoto composto (ambos os irmãos). Efeito: Ausência completa de atividade LCAT. Correlação genótipo-fenótipo: Duas variantes missense em heterozigose composta → Atividade LCAT 0% → FLD clássica com síndrome nefrótica, opacidades corneais, hepatosplenomegalia, anemia. Heterogeneidade fenotípica: Mesmas mutações em dois irmãos com possível variação na progressão de doença renal.
Serpa Brandão et al., 2022	Molecular Genetics and Metabolism Reports / 1.92	Investigar a alta frequência de FLD no estado do Piauí, nordeste do Brasil, em região de sertão (backlands), realizando análise genética, consanguinidade e parentesco genético entre famílias.	População: 6 famílias com casos suspeitos de FLD no Piauí (população isolada, rural). Número de participantes: 6 casos índice com mutação idêntica, 7 novos casos de FLD, 52 heterozigotos, 6 indivíduos sem mutações. Análises metodológicas: Análise de consanguinidade (revelou que casamentos dentro da família NÃO contribuíram para alto número de casos), análise de parentesco (patriarcas e matriarcas mais geneticamente relacionados entre si do que com grupo controle), análise Bayesiana	Mutação única e idêntica: c.803G>A (p.R268H) - Missense. Presente em todos os 6 casos índice. Localização: Exon específico (a verificar). Padrão: Efeito fundador em população isolada. Efeito: Deficiência de LCAT. Correlação genótipo-fenótipo: c.803G>A (p.R268H) → Atividade LCAT reduzida/ausente → FLD. Significância: Mesma mutação em múltiplas famílias não relacionadas por casamento, sugerindo origem comum ancestral (efeito

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

			(confirmou hipótese de conectividade). Achado principal: Efeito fundador em população isolada - mesma mutação em múltiplas famílias não relacionadas por casamento. Significância: Primeiro relato de alta frequência de FLD em região isolada do Brasil. Demonstra heterogeneidade genética com origem comum (efeito fundador). Implicações: Importante para compreensão de distribuição geográfica de FLD e para programas de saúde pública.	fundador). Heterogeneidade: Genética com origem monoclonal. Implicação: Importante para compreensão de heterogeneidade genética de FLD e distribuição geográfica em populações isoladas.
Gomaraschi, M. et al., 2023	Antioxidants/ 6.0	Investigar o efeito de soros e frações lipoproteicas isoladas de portadores de FLD na viabilidade de podócitos e células tubulares in vitro, avaliando mecanismos de dano renal através de marcadores de estresse oxidativo, inflamação e funcionalidade.	Estudo funcional/mecanístico: 14 portadores de mutações no gene LCAT (6 homozigotos + 8 heterozigotos) de coorte italiana. Mecanismo de dano: Lipoproteínas anormais (LpX e preβ-HDL) induzem estresse oxidativo mediado em podócitos e células tubulares renais. Achado principal: As lipoproteínas anormais acumuladas no plasma de pacientes com FLD são diretamente responsáveis pelo dano renal, agravando a condição clínica. Significância: Demonstra que LpX e preβ-HDL têm papel direto na indução de dano oxidativo renal. Implicações: Identifica lipoproteínas específicas como alvo terapêutico potencial.	Múltiplas mutações (presumivelmente da coorte italiana). Padrão: Homozigotos (6) e heterozigotos (8). Efeito: Lipoproteínas anormais nephrotóxicas. Mecanismo: Estresse oxidativo → Apoptose de células renais. Lipoproteínas específicas: LpX e preβ-HDL. Correlação genótipo-fenótipo: Mutações LCAT → Lipoproteínas anormais → Estresse oxidativo → Dano renal.
Acosta et al., 2024	The Application of Clinical Genetics /	Descrever o primeiro caso	População: Mulher de 46 anos, Colômbia (primeiro	Duas mutações missense em

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

	2.8	clinicamente e geneticamente confirmado de FLD na Colômbia em uma mulher de 46 anos e realizar análise in silico de duas mutações missense raras no gene LCAT.	caso confirmado na região). Fenótipo: FLD com apresentação atípica - opacidade corneal, hipotireoidismo, dislipidemia, anemia leve, MAS sem esplenomegalia e sem insuficiência renal (diferente de FLD clássica). Achado importante: Heterogeneidade fenotípica - deficiência de LCAT não necessariamente resulta em envolvimento renal severo. Análise in silico: Predição de instabilidade proteica e redução de função LCAT. Significância: Primeiro caso confirmado na Colômbia; contribui para expansão do espectro de variantes e fenótipos de FLD. LCAT: Importante modulador de metabolismo de HDL; deficiência completa causa HDL profundamente baixo e hipertrigliceridemia.	heterozigose composta: Mutação 1: c.803G>A (p.Arg268His) - Exon 7 (presumivelmente). Mutação 2: c.368G>C (p.Arg123Pro) - Exon 2 (presumivelmente). Tipo: Missense. Efeito: Redução de função de LCAT. Análise in silico: Predição de instabilidade proteica. Achado importante: Arg123Pro é mutação descrita anteriormente; Arg268His pode ser nova ou rara. Correlação genótipo-fenótipo: Heterozigose composta de duas mutações missense → Fenótipo de FLD atípico com preservação de função renal.
Miyata, M. et al., 2025.	Journal of Clinical Lipidology/4.6	Relatar um paciente com FED portador de variantes patogênicas compostas heterozigóticas no gene LCAT, apresentando fenótipo clínico leve.	Paciente: Presumivelmente japonês, com FED (não FLD), apresentando fenótipo leve. Manifestações clínicas: Opacidade corneal, sem envolvimento renal significativo. Dados bioquímicos: Razão CE/TC dentro dos valores de referência, atividade LCAT α residual de 20%. Achado principal: Atividade residual de 20% de LCAT α é suficiente para normalizar razão CE/TC, mas insuficiente para prevenir opacidade	Duas variantes compostas heterozigóticas: c.101C>T e c.460A>G. Tipo: Presumivelmente missense. Localização: Exons específicos (a verificar). Padrão de herança: Heterozigoto composto. Confirmação: Ensaios de expressão in vitro. Efeito: Atividade LCAT α residual de 20%. Correlação genótipo-fenótipo: Duas variantes compostas heterozigóticas → Atividade LCAT α 20%

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

			corneal. Significância: Demonstra correlação genótipo-fenótipo clara - mesma atividade residual resulta em fenótipo diferente (FED vs FLD). Implicações: Atividade LCAT residual é fator crítico para determinação de fenótipo clínico. Confirmação funcional: Ensaios de expressão in vitro confirmaram patogenicidade das variantes.	→ Razão CE/TC normal + Opacidade corneal (FED leve). Significância: Demonstra que atividade residual é determinante do fenótipo clínico. Heterogeneidade: Mesmo nível de atividade residual pode resultar em fenótipos diferentes dependendo de outras variáveis.

Fonte: Autoria Própria, 2025.

3.1 Genética da Deficiência de Lecitina Aciltransferase

A deficiência de LCAT foi descrita pela primeira vez há mais de 50 anos por Norum e Gjone em uma mulher norueguesa apresentando opacidade na córnea bilateral, anemia, proteinúria e hiperlipidemia. O colesterol e triglicerídeos plasmáticos estavam moderadamente aumentados, com a maior parte do colesterol não esterificado, e o HDL não era detectável (Van Den Bogaard et al., 2012; takahashi et al., 2013; Mahapatra et al., 2015; Vitali et al., 2022).

LCAT é a única enzima capaz de esterificar o colesterol no plasma e em outros fluidos biológicos. Possui atividade tanto de fosfolipase, quanto de aciltransferase. Em suma, ela cliva o ácido graxo na posição sn-2 e o transfere para a Ser181; em seguida, o ácido graxo é transesterificado no grupo livre 3-β hidroxila do colesterol, gerando ésteres de colesterol. Desta forma, a reação LCAT é responsável pela síntese da maioria dos ésteres de colesterol do plasma (Van Den Bogaard et al., 2012; Naito et al., 2013; hirashio et al., 2014; Niemelä & Koivuniemi, 2024). Os substratos lipídicos para LCAT residem preferencialmente em HDL; dentro dessas partículas, a LCAT é ativada pela apoA-I e esterifica o colesterol por meio da atividade α-LCAT. Essa enzima também esterifica o colesterol dentro de lipoproteínas contendo apoB, via atividade β-LCAT, com apoE como cofator. Ao esterificar o colesterol em HDL discoidal nascente, a enzima supracitada desempenha um papel central na remodelação HDL intravascular e na determinação dos níveis de colesterol HDL (HDL- c) plasmático (Pavanello et al., 2020).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

Além de sua função no metabolismo de HDL, há muito se acredita que LCAT desempenha um papel crucial no transporte reverso de colesterol, o processo pelo qual o excesso de colesterol é removido das células periféricas e entregue ao fígado para excreção (Saeedi et al., 2015; Gomaraschi et al., 2017; Reyes-Soffer et al., 2024).

3.2 Heterogeneidade Genética na Deficiência de Lecitina Colesterol Aciltransferase

3.2.1 Classificação de Mutações e Fenótipos Clínicos

As mutações no gene LCAT resultam em dois fenótipos clínicos distintos, determinados pelo padrão de inativação das atividades enzimáticas α-LCAT e β-LCAT. Na doença do olho de peixe (FED), as mutações inativam seletivamente a atividade α-LCAT, preservando a atividade β-LCAT. Em contraste, na deficiência familiar de LCAT (FLD), as mutações inativam ambas as atividades enzimáticas (α-LCAT e β-LCAT). O diagnóstico diferencial entre estes dois fenótipos requer a medição da capacidade do plasma individual de esterificar colesterol em lipoproteínas endógenas (atividade α-LCAT com β-LCAT) e em HDL exógena padronizada (atividade α-LCAT apenas) (Gomaraschi et al., 2017; Castro-Ferreira et al., 2018).

3.2.2 Distribuição e Características das Mutações Descritas

Até o presente momento, mais de 100 alterações moleculares diferentes foram identificadas espalhadas ao longo do gene LCAT em indivíduos com esta doença genética rara (Lamiquiz-Moneo et al., 2019; HGMD, 2025). Notavelmente, a maioria das mutações descritas são privadas (específicas de famílias individuais). Dentre as mutações catalogadas, 77 estão associadas ao fenótipo de olho de peixe, 12 à deficiência familiar, enquanto mais de 30 permanecem não classificadas. Um achado particularmente significativo é que todas as mutações LCAT patogênicas descritas até agora inativam a atividade α-LCAT; nenhuma mutação que preserve a atividade α-LCAT enquanto abole a atividade β-LCAT foi descrita. Este padrão sugere que a interação entre LCAT e as partículas contendo apoA-I é muito mais sensível às mudanças estruturais de LCAT do que a interação entre a enzima e as lipoproteínas contendo apoB (Pavanello et al., 2020).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

3.2.3 Análise Estrutural e Predição de Efeitos Funcionais

Na ausência de uma estrutura cristalográfica completa da proteína LCAT, a interpretação do efeito das mutações na estrutura e função da enzima é realizada por meio de modelagem molecular tridimensional. A análise estrutural é restrita ao núcleo conservado de LCAT, uma vez que os loops são elementos altamente variáveis na família das lipases. As mutações p.I202T e p.L338F foram modeladas desta forma, revelando que ambos os resíduos fazem parte das cadeias beta centrais da dobra alfa/beta hidrolase de LCAT. A substituição destes aminoácidos pode comprometer o dobramento proteico normal, afetando consequentemente a secreção e/ou função da enzima (Tietjen et al., 2012; Holleboom et al., 2011; Niemelä & Koivuniemi, 2024).

A LCAT de tipo selvagem possui duas ligações dissulfeto críticas (p.C74-p.C98 e p.C337-p.C380). A primeira ponte dissulfeto é fundamental para a formação da região da tampa, que cobre o centro catalítico de LCAT e se abre ao entrar em contato com uma superfície lipídica. Mutações que afetam estas ligações dissulfeto podem comprometer a conformação estrutural e a função catalítica da enzima. Apesar da disponibilidade de modelos tridimensionais e dos esforços de vários grupos para definir como diferentes mutações impactam a relação estrutura-atividade de LCAT, atualmente é improvável prever com precisão o fenótipo associado a mutações de ocorrência natural. Isto é explicado pela complexidade da reação catalisada por LCAT, que não depende apenas da estrutura da enzima, mas também da disponibilidade de substratos e ativadores específicos (Van Den Bogaard et al., 2012; Coleman et al., 2025).

3.2.4 Validação Funcional de Mutações

Estudos funcionais in vitro têm fornecido evidências importantes sobre os efeitos das mutações na atividade LCAT. Holleboom et al. (2011) investigaram nove novas mutações missense para examinar se as alterações de aminoácidos afetavam a secreção de LCAT e/ou atividade catalítica. In vitro, todos os mutantes estudados afetaram LCAT através de redução ou ausência de secreção, perda de atividade catalítica ou ambos. Notavelmente, a predição in silico destas mesmas mutações previu duas como benignas e duas como toleradas, sublinhando que as predições computacionais devem ser utilizadas com cautela ao analisar o efeito de mutações em LCAT (Holleboom et al., 2011; Giorgi et al., 2022).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

3.2.5 Correlações Clínico-Genéticas

A análise da sequência de DNA de 31 probandos italianos identificou 34 mutações diferentes, confirmando a heterogeneidade genética significativa da doença. Nesta coorte, 23 dos 128 indivíduos examinados pertencentes às 31 famílias carregavam dois alelos LCAT mutantes (13 homozigotos e 10 heterozigotos compostos), 66 carregavam um alelo mutante e 39 tinham genótipo LCAT normal. Onze dos 18 portadores de dois alelos mutantes apresentavam atividades α-LCAT e β-LCAT indetectáveis, sendo diagnosticados com deficiência familiar; sete apresentavam atividade β-LCAT detectável, mas ausência de atividade α-LCAT, sendo classificados como casos de olho de peixe (Naito et al., 2013; Mehta et al., 2021).

Estudos clínicos de coortes maiores têm revelado a importância das mutações LCAT na patologia vascular (Calabresi et al., 2012). Um estudo holandês de 68 casos com mutações LCAT e 78 controles familiares demonstrou aumento acentuado na incidência de doenças cardiovasculares em portadores de mutações (33% em homozigotos, 7% em heterozigotos e 0% em controles). Adicionalmente, foi demonstrado que a rigidez arterial está aumentada em portadores de mutações LCAT comparado com controles, sugerindo papel importante da deficiência de LCAT na patologia vascular (Van Den Bogaard et al., 2012). Estudos de coortes com mutações específicas também forneceram insights importantes. Fountoulakis et al. (2019) relataram as características clínicas de uma grande família com deficiência familiar causada pela mutação P274S no gene LCAT, fornecendo dados histopatológicos detalhados do envolvimento renal em seis membros da família. Estes dados contribuem para melhor compreensão da correlação entre genótipo específico e manifestações clínicas renais (Mehta et al., 2021).

3.3 Heterogeneidade Fenotípica e Fatores Modificadores na Deficiência de LCAT

A heterogeneidade fenotípica representa um dos aspectos mais intrigantes da deficiência de LCAT, particularmente quando observada em indivíduos que compartilham genótipos idênticos. Este fenômeno desafia o modelo tradicional de correlação linear genótipo-fenótipo e sugere a participação de mecanismos modificadores ainda não completamente elucidados. Estudos recentes têm demonstrado que pacientes portadores das mesmas mutações podem apresentar manifestações clínicas significativamente

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

distintas, incluindo variações na progressão de doença renal, intensidade de manifestações oftalmológicas e perfil lipídico (Fistrek Prlic et al., 2022).

Um exemplo paradigmático desta heterogeneidade fenotípica foi documentado por Fistrek Prlic et al. (2022) em um estudo de dois irmãos croatas portadores das mesmas variantes compostas heterozigóticas no gene LCAT (c.496G>A e c.1138T>C). Ambos os irmãos apresentavam deficiência familiar de LCAT confirmada, com ausência completa de atividade enzimática e taxa de esterificação de colesterol indetectável. Entretanto, apesar do genótipo idêntico, observou-se heterogeneidade clínica significativa: enquanto o irmão mais velho (30 anos) apresentava síndrome nefrótica com progressão rápida para insuficiência renal, o irmão mais jovem (27 anos) mantinha função renal preservada, apresentando apenas proteinúria leve. Ambos compartilhavam manifestações oftalmológicas (opacidades corneais) e hematológicas (anemia), mas com intensidades variáveis. Este achado sugere fortemente que fatores modificadores além do genótipo LCAT determinam a progressão de doença renal nesta condição.

Adicionalmente, a descrição de fenótipos clínicos atípicos em deficiência de LCAT tem expandido o espectro clínico reconhecido da doença. Acosta et al. (2024) relataram o primeiro caso confirmado clinicamente e geneticamente de deficiência familiar de LCAT na Colômbia, em uma mulher de 46 anos que apresentava um fenótipo incomum: portadora de duas variantes patogênicas heterozigóticas missense (c.803G>A e c.368G>C), a paciente apresentava opacidade corneal e dislipidemia, mas notavelmente não exibia manifestações de insuficiência renal. Este fenótipo atípico, sem envolvimento renal significativo apesar da deficiência completa de LCAT, contrasta com a apresentação clássica da doença e reforça a existência de heterogeneidade fenotípica não explicada apenas por variações genéticas.

A compreensão dos mecanismos subjacentes à heterogeneidade fenotípica tem sido aprofundada por estudos funcionais recentes. Miyata et al. (2025) investigaram um paciente com doença do olho de peixe portador de variantes compostas heterozigóticas (c.101C>T e c.460A>G) que apresentava um fenótipo clínico leve. Achados bioquímicos revelaram que uma atividade residual de apenas 20% de LCAT α era suficiente para normalizar a razão ésteres de colesterol/colesterol total, sugerindo que diferentes limiares de atividade enzimática podem determinar diferentes fenótipos clínicos. Este achado é particularmente

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

relevante para compreender por que alguns pacientes com deficiência de LCAT apresentam manifestações clínicas menos severas, mesmo com redução significativa da atividade enzimática.

Os mecanismos pelos quais as lipoproteínas anormais acumuladas em pacientes com deficiência de LCAT causam dano renal foram elucidados por Gomaraschi et al. (2023) em um estudo funcional que investigou o efeito de soros e frações lipoproteicas isoladas de portadores de deficiência familiar de LCAT na viabilidade de podócitos e células tubulares renais. Os resultados demonstraram que as lipoproteínas anormais acumuladas no plasma dos pacientes com deficiência de LCAT são diretamente responsáveis pelos danos renais, agravando a condição clínica da doença. Especificamente, foi identificado que lipoproteínas específicas, particularmente aquelas enriquecidas em colesterol não esterificado e deficientes em ésteres de colesterol, induzem estresse oxidativo celular, inflamação e apoptose em células renais. Estes achados sugerem que o dano renal não resulta apenas da ausência de atividade LCAT, mas da natureza tóxica das lipoproteínas modificadas que se acumulam na circulação.

Um aspecto particularmente importante da heterogeneidade genética e fenotípica é o fenômeno do efeito fundador em populações isoladas. Brandão et al. (2022) descreveram a alta frequência de deficiência familiar de LCAT no estado do Piauí, nordeste do Brasil, em uma região de sertão (interior). O estudo incluiu seis famílias com casos de deficiência de LCAT confirmados geneticamente, identificando uma mutação única e idêntica (c.803G>A, p.R268H) em todos os seis casos índice. A análise de consanguinidade revelou que casamentos dentro da família não contribuíram para o alto número de casos, enquanto a análise de parentesco dos patriarcas e matriarcas mostrou que eram mais geneticamente relacionados entre si do que com grupo controle. Análise Bayesiana confirmou a hipótese de conectividade, sugerindo um possível efeito fundador em população isolada. Este achado é significativo pois demonstra que em populações geograficamente isoladas, uma única mutação pode resultar em múltiplos casos de deficiência de LCAT, representando um padrão de heterogeneidade genética com origem comum.

Coletivamente, estes estudos recentes demonstram que a heterogeneidade fenotípica na deficiência de LCAT não é aleatória, mas resulta de uma complexa interação entre

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

fatores genéticos (tipo e localização da mutação, atividade residual enzimática), fatores bioquímicos (composição e toxicidade das lipoproteínas circulantes) e potencialmente fatores ambientais e epigenéticos ainda não completamente caracterizados. A elucidação destes mecanismos modificadores é fundamental para compreender a variabilidade clínica observada e para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas personalizadas que considerem o perfil individual de cada paciente (Vitali et al., 2022).

4. Considerações Finais

Esta revisão integrativa demonstra que a deficiência de LCAT apresenta heterogeneidade genética significativa, com mais de 100 mutações distribuídas ao longo do gene, resultando em dois fenótipos clínicos distintos: deficiência familiar de LCAT (FLD) e doença do olho de peixe (FED). A heterogeneidade fenotípica observada é notável, com pacientes portadores de genótipos idênticos apresentando manifestações clínicas divergentes, particularmente no envolvimento renal, manifestações oftalmológicas e perfil hematológico, sugerindo papel importante de fatores modificadores genéticos e ambientais. O efeito fundador identificado em populações isoladas do Piauí, Brasil, reforça a importância de estudos em populações específicas e aponta para possíveis mecanismos de seleção genética. A correlação genótipo-fenótipo não é linear, indicando que a compreensão completa dos mecanismos de variabilidade clínica requer integração de dados genômicos, bioquímicos e clínicos, bem como consideração de fatores epigenéticos. Perspectivas futuras incluem identificação sistemática de fatores modificadores, desenvolvimento de terapias personalizadas baseadas no perfil individual de mutações e atividade residual enzimática, estudos funcionais de mutantes de LCAT, e abordagens multidisciplinares para manejo clínico de pacientes com deficiência de LCAT.

REFERÊNCIAS

Akiko, T., Okura, T., Nagao, T., Kukida, M., Enomoto, D., Miyoshi, K. I., Higaki, J., Kuroda, M., & Bujo, H. (2016). A case of acquired lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency with sarcoidosis that remitted spontaneously. *CEN case reports*, *5*(2), 192–196. https://doi.org/10.1007/s13730-016-0223-4

Ciro Acosta, S., Díaz-Ordóñez, L., Gutierrez-Medina, J. D., Silva-Cuero, Y. K., Arango-Vélez, L. G., García-Trujillo, A. O., & Pachajoa, H. (2024). Familial LCAT Deficiency and Low HDL-

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

C Levels: In silico Characterization of Two Rare LCAT Missense Mutations. *The application of clinical genetics*, *17*, 23–32. https://doi.org/10.2147/TACG.S438135

Calabresi, L., Simonelli, S., Gomaraschi, M., & Franceschini, G. (2012). Genetic lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, *222*(2), 299–306. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.034

Castro-Ferreira, I., Carmo, R., Silva, S. E., Corrêa, O., Fernandes, S., Sampaio, S., Pedro, R. P., Praça, A., & Oliveira, J. P. (2018). Novel Missense LCAT Gene Mutation Associated with an Atypical Phenotype of Familial LCAT Deficiency in Two Portuguese Brothers. *JIMD reports*, *40*, 55–62. https://doi.org/10.1007/8904_2017_57

Coleman, B., Bedi, S., Hill, J. H., Morris, J., Manthei, K. A., Hart, R. C., He, Y., Shah, A. S., Jerome, W. G., Vaisar, T., Bornfeldt, K. E., Song, H., Segrest, J. P., Heinecke, J. W., Aller, S. G., Tesmer, J. J. G., & Davidson, W. S. (2025). Lecithin:cholesterol acyltransferase binds a discontinuous binding site on adjacent apolipoprotein A-I belts in HDL. *Journal of lipid research*, *66*(5), 100786. https://doi.org/10.1016/j.jlr.2025.100786

Carty, J. R., & Anastasopoulou, C. (2024). Lecithin-Cholesterol Acyltransferase Deficiency. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38753926/. Acesso em: 8 dez. 2025.

de Serpa Brandão, R. M. S., Britto, F. B., do Monte Neto, J. T., Lima, M. C., do Monte, S. J. H., de Sousa Lima, A. V., Pereira, E. M., da Silva, H. J. N., Oliveira, D. M. T. E., Coelho, A. G. B., & da Silva, A. S. (2022). Familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: If so rare, why so frequent in the state of Piauí, northeastern Brazil?. *Molecular genetics and metabolism reports*, *30*, 100840. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100840

Fotakis, P., Kuivenhoven, J. A., Dafnis, E., Kardassis, D., & Zannis, V. I. (2015). The Effect of Natural LCAT Mutations on the Biogenesis of HDL. *Biochemistry*, *54*(21), 3348–3359. https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00180

Fountoulakis, N., Lioudaki, E., Lygerou, D., Dermitzaki, E. K., Papakitsou, I., Kounali, V., Holleboom, A. G., Stratigis, S., Belogianni, C., Syngelaki, P., Stratakis, S., Evangeliou, A., Gakiopoulou, H., Kuivenhoven, J. A., Wevers, R., Dafnis, E., & Stylianou, K. (2019). The P274S Mutation of Lecithin-Cholesterol Acyltransferase (LCAT) and Its Clinical Manifestations in a Large Kindred. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, *74*(4), 510–522. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.03.422

Fistrek Prlic, M., Coric, M., Calabresi, L., Pavanello, C., Mosca, L., Cavallari, U., Vukovic Brinar, I., Karanovic, S., Laganovic, M., & Jelakovic, B. (2022). Two novel variants in the lecithin:cholesterol acyltransferase gene resulted in classic LCAT deficiency. *Atherosclerosis plus*, *49*, 28–31. https://doi.org/10.1016/j.athplu.2022.05.005

Gomaraschi, M., Ossoli, A., Castelnuovo, S., Simonelli, S., Pavanello, C., Balzarotti, G., Arca, M., Di Costanzo, A., Sampietro, T., Vaudo, G., Baldassarre, D., Veglia, F.,

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

Franceschini, G., & Calabresi, L. (2017). Depletion in LpA-I:A-II particles enhances HDL-mediated endothelial protection in familial LCAT deficiency. *Journal of lipid research*, *58*(5), 994–1001. https://doi.org/10.1194/jlr.P072371

Goñi Ros, N., González-Tarancón, R., Sienes Bailo, P., Salvador-Ruperez, E., Puzo Bayod, M., & Puzo Foncillas, J. (2022). A novel pathogenic variant in LCAT causing FLD. A case report. *Acta clinica Belgica*, *77*(6), 970–975. https://doi.org/10.1080/17843286.2021.2007598

Giorgi, L., Niemelä, A., Kumpula, E. P., Natri, O., Parkkila, P., Huiskonen, J. T., & Koivuniemi, A. (2022). Mechanistic Insights into the Activation of Lecithin-Cholesterol Acyltransferase in Therapeutic Nanodiscs Composed of Apolipoprotein A-I Mimetic Peptides and Phospholipids. *Molecular pharmaceutics*, *19*(11), 4135–4148. https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00540

Gao, H., Wu, J., Sun, Z., Zhang, F., Shi, T., Lu, K., Qian, D., Yin, Z., Zhao, Y., Qin, J., & Xue, B. (2022). Influence of lecithin cholesterol acyltransferase alteration during different pathophysiologic conditions: A 45 years bibliometrics analysis. *Frontiers in pharmacology*, *13*, 1062249. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1062249

Gomaraschi, M., Turri, M., Strazzella, A., Lhomme, M., Pavanello, C., Le Goff, W., Kontush, A., Calabresi, L., & Ossoli, A. (2023). Abnormal Lipoproteins Trigger Oxidative Stress-Mediated Apoptosis of Renal Cells in LCAT Deficiency. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *12*(8), 1498. https://doi.org/10.3390/antiox12081498

Holleboom, A. G., Kuivenhoven, J. A., Peelman, F., Schimmel, A. W., Peter, J., Defesche, J. C., Kastelein, J. J., Hovingh, G. K., Stroes, E. S., & Motazacker, M. M. (2011). High prevalence of mutations in LCAT in patients with low HDL cholesterol levels in The Netherlands: identification and characterization of eight novel mutations. *Human mutation*, *32*(11), 1290–1298. https://doi.org/10.1002/humu.21578

Hirashio, S., Ueno, T., Naito, T., & Masaki, T. (2014). Characteristic kidney pathology, gene abnormality and treatments in LCAT deficiency. *Clinical and experimental nephrology*, *18*(2), 189–193. https://doi.org/10.1007/s10157-013-0895-4

Human Genetics Mutation Database (HGMD®). (2025). Available at: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php

Lamiquiz-Moneo, I., Civeira, F., Gómez-Coronado, D., Blanco-Vaca, F., Villafuerte-Ledesma, H. M., Gil, M., Amigó, N., Mateo-Gallego, R., & Cenarro, A. (2019). Lipid Profile Rather Than the *LCAT* Mutation Explains Renal Disease in Familial LCAT Deficiency. *Journal of clinical medicine*, *8*(11), 1860. https://doi.org/10.3390/jcm8111860

Mahapatra, H. S., Ramanarayanan, S., Gupta, A., & Bhardwaj, M. (2015). Co-existence of classic familial lecithin-cholesterol acyl transferase deficiency and fish eye disease in the same family. *Indian journal of nephrology*, *25*(6), 362–365. https://doi.org/10.4103/0971-4065.157802

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

Miyata, M., Kuroda, M., Miyoshi, J., Kirinashizawa, M., Nagasawa, R., Yamamoto, M., Akasaki, Y., Utatsu, K., Maezawa, Y., Yokote, K., & Ohishi, M. (2025). Novel pathogenic variant in the LCAT gene in a compound heterozygous patient with fish-eye disease and a mild phenotype. Journal of clinical lipidology, 19(1), 125–133. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.09.013

Naito, S., Kamata, M., Furuya, M., Hayashi, M., Kuroda, M., Bujo, H., & Kamata, K. (2013). Amelioration of circulating lipoprotein profile and proteinuria in a patient with LCAT deficiency due to a novel mutation (Cys74Tyr) in the lid region of LCAT under a fat-restricted diet and ARB treatment. *Atherosclerosis*, *228*(1), 193–197. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.034

Niemelä, A., & Koivuniemi, A. (2024). Systematic evaluation of lecithin:cholesterol acyltransferase binding sites in apolipoproteins via peptide based nanodiscs: regulatory role of charged residues at positions 4 and 7. PLoS computational biology, 20(5), e1012137. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1012137

Ossoli, A., Neufeld, E. B., Thacker, S. G., Vaisman, B., Pryor, M., Freeman, L. A., Brantner, C. A., Baranova, I., Francone, N. O., Demosky, S. J., Jr, Vitali, C., Locatelli, M., Abbate, M., Zoja, C., Franceschini, G., Calabresi, L., & Remaley, A. T. (2016). Lipoprotein X Causes Renal Disease in LCAT Deficiency. *PloS one*, *11*(2), e0150083. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150083

Oliaei, F., Batebi, B., Tabaripour, R., & Akhavan Niaki, H. (2019). Finding a very rare mutation in non-Caucasian LCAT patients from Southwest Asia for the first time. *Journal of cellular biochemistry*, *120*(5), 7096–7100. https://doi.org/10.1002/jcb.27981

Pavanello, C., Ossoli, A., Turri, M., Strazzella, A., Simonelli, S., Laurenzi, T., Kono, K., Yamada, K., Kiyosawa, N., Eberini, I., & Calabresi, L. (2020). Activation of Naturally Occurring Lecithin:Cholesterol Acyltransferase Mutants by a Novel Activator Compound. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, *375*(3), 463–468. https://doi.org/10.1124/jpet.120.000159

Roshan, B., Ganda, O. P., Desilva, R., Ganim, R. B., Ward, E., Haessler, S. D., Polisecki, E. Y., Asztalos, B. F., & Schaefer, E. J. (2011). Homozygous lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency due to a new loss of function mutation and review of the literature. *Journal of clinical lipidology*, *5*(6), 493–499. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2011.07.002

Reyes-Soffer, G., Matveyenko, A., Lignos, J., Matienzo, N., Santos Baez, L. S., Hernandez-Ono, A., Yung, L., Nandakumar, R., Singh, S. A., Aikawa, M., George, R., & Ginsberg, H. N. (2024). Effects of Recombinant Human Lecithin Cholesterol Acyltransferase on Lipoprotein Metabolism in Humans. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 44(6), 1407–1418. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.320387

Saeedi, R., Li, M., & Frohlich, J. (2015). A review on lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. *Clinical biochemistry*, *48*(7-8), 472–475. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.08.014

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 18/03/2026
Vol: 13.03
DOI: 10.66104/9ty4ma64
Pages: 1-28

Tietjen, I., Hovingh, G. K., Singaraja, R., Radomski, C., McEwen, J., Chan, E., Mattice, M., Legendre, A., Kastelein, J. J., & Hayden, M. R. (2012). Increased risk of coronary artery disease in Caucasians with extremely low HDL cholesterol due to mutations in ABCA1, APOA1, and LCAT. *Biochimica et biophysica acta*, *1821*(3), 416–424. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2011.08.006

Takahashi, S., Hiromura, K., Tsukida, M., Ohishi, Y., Hamatani, H., Sakurai, N., Sakairi, T., Ikeuchi, H., Kaneko, Y., Maeshima, A., Kuroiwa, T., Yokoo, H., Aoki, T., Nagata, M., & Nojima, Y. (2013). Nephrotic syndrome caused by immune-mediated acquired LCAT deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *24*(8), 1305–1312. https://doi.org/10.1681/ASN.2012090913

van den Bogaard, B., Holleboom, A. G., Duivenvoorden, R., Hutten, B. A., Kastelein, J. J., Hovingh, G. K., Kuivenhoven, J. A., Stroes, E. S., & van den Born, B. J. (2012). Patients with low HDL-cholesterol caused by mutations in LCAT have increased arterial stiffness. *Atherosclerosis*, *225*(2), 481–485. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.022

Vitali, C., Bajaj, A., Nguyen, C., Schnall, J., Chen, J., Stylianou, K., Rader, D. J., & Cuchel, M. (2022). A systematic review of the natural history and biomarkers of primary lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. *Journal of lipid research*, *63*(3), 100169. https://doi.org/10.1016/j.jlr.2022.100169

Wang, X. L., Osuga, J., Tazoe, F., Okada, K., Nagashima, S., Takahashi, M., Ohshiro, T., Bayasgalan, T., Yagyu, H., Okada, K., & Ishibashi, S. (2011). Molecular analysis of a novel LCAT mutation (Gly179 → Arg) found in a patient with complete LCAT deficiency. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, *18*(8), 713–719. https://doi.org/10.5551/jat.8003