

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA.**

**UNIDAD DE POSGRADO**

**Detección de e8sjm, mutación más frecuente para la  
enfermedad por almacenamiento de ésteres de  
colesterol (*CESD*), en explantes de hígado de pacientes  
sometidos a trasplante hepático en el Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre (HCPA)-Brasil**

**TESIS**

Para optar el Grado Académico de Magíster Bioquímica

**AUTOR**

Diana Elizabeth ROJAS MÁLAGA

**ASESOR**

Doris Virginia HUERTA CANALES

Lima – Perú

2018

## Resumen

La enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol (CESD, *Cholesteryl ester storage disease*) es una enfermedad metabólica rara causada por la deficiencia de la actividad de la enzima lipasa ácida lisosomal, ocasionando la acumulación de ésteres de colesterol, particularmente en el hígado. Su presentación es bastante variable y su diagnóstico es un reto, cuando no es tratada a tiempo puede llevar a cirrosis, insuficiencia hepática y muerte. Además, existe un número de anomalías observadas en los pacientes con CESD que se sobreponen a diagnósticos más comunes, siendo probable que esté siendo subdiagnosticada. La mayoría de pacientes relatados hasta el momento, 60%, son portadores de la mutación E8SJM en el gen *LIPA*. El objetivo de la presente investigación fue detectar la variante patogénica E8SJM en los explantes de hígado de los pacientes sometidos a trasplante en el Hospital de Clínicas (HCPA) con diagnóstico clínico de esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis criptogénica. De esta manera comprobaríamos si la CESD está siendo sub-diagnosticada y categorizada como otra enfermedad hepática entre los pacientes sometidos a trasplante. Se trabajó con muestras parafinadas de explantes de hígado. De manera paralela también fue detectada en un banco de controles de amplificación, así como en pacientes con sospecha de CESD con ingreso al Servicio de Genética Médica del HCPA para análisis molecular del gen *LIPA*. La mutación E8SJM fue detectada por PCR en tiempo real utilizando una sonda personalizada, previa estandarización de todos los métodos. La mutación fue detectada en una paciente que ingresó vía redes de apoyo al diagnóstico de errores innatos del metabolismo con sospecha de DLAL. Este resultado fue confirmado por secuenciación por el método de Sanger y el genotipo fue establecido por secuenciación de nueva generación utilizando la plataforma Ion Torrent Personal Genome Machine®.

**Palabras-clave:** Deficiencia de lipasa ácida, *CESD*, E8SJM.

## Abstract

Cholesterol ester storage disease (CESD) is a lysosomal disease caused by deficient activity of the lysosomal acid lipase enzyme, leading to the accumulation of cholesterol esters, particularly in the liver. Its presentation is variable and the diagnosis challenging; when not treated on time can lead to cirrhosis, liver failure and death. In addition, there are several clinical manifestations observed in patients with CESD who overlap with more common diagnoses, and is likely that many patients are unrecognized or misdiagnosed. Up to date, 60% of the CESD patients are carriers of the E8SJM mutation in *LIPA* gene. The objective of the present thesis was to detect the pathogenic variant E8SJM in the liver explants of patients undergoing transplantation at Hospital de Clinicas (HCPA) with clinical diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis. In this way we verify if the CESD is being under-diagnosed and categorized as another liver disease among the patients undergoing transplantation. We used paraffin samples of liver explants. In parallel it was also analyzed the mutation in a bank of amplification controls, as well as in patients with suspected CESD with admission to the HCPA Medical Genetics Service for molecular analysis of the *LIPA* gene. The E8SJM mutation was detected by real-time PCR using a custom probe, after standardization of all methods. The mutation was only detected in a patient who entered via support networks to diagnose inborn errors of metabolism with suspected DLAL. This result was confirmed by sequencing by the Sanger method and the genotype was established by next-generation sequencing using the Ion Torrent Personal Genome Machine® platform.

**Key words:** Deficiency of acid lipase, CESD, E8SJM.