REVISTA MÉDICA DE LA UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
Volumen 9, Número 2, Artículo 7 Octubre 2015–Marzo 2016
ISSN: 1659-2441 Publicación semestral www.revistamedica.ucr.ac.cr

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

PREVALENCIA DE LOS HAPLOTIPOS DQ2 Y DQ8 EN PACIENTES REFERIDOS AL CIHATA POR ESTUDIO DE ENFERMEDAD CELIACA EN LOS AÑOS 2013-2015

Suárez Sánchez, María José[1,2]; Solano Vargas, Mariela[1,2]; Zúñiga Montero, Marco[2] y Salazar Sánchez, Lizbeth[1,2]

[1] Centro de Investigación en Hematologías y Trastornos Afines (CIHATA), Universidad de Costa Rica.
[2] Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

Resumen: La enfermedad celíaca es una intolerancia a las proteínas del gluten que se da en sujetos genéticamente predispuestos. Debido a las dificultades en el diagnóstico que presenta la enfermedad celiaca, la determinación genética de los haplotipos asociados a esta enfermedad ha adquirido gran importancia, principalmente por su alto valor predictivo negativo. Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes en estudio por enfermedad celiaca referidos al CIHATA entre enero del 2013 a junio del 2015. Se registraron 201 pacientes de los cuales el 70% de los pacientes referidos son mujeres, el 44% de los pacientes presentó alguno de los haplotipos asociado a la celiaquía y el 68.15% de estos presentó el haplotipo DQ8. Aunque estos resultados no se pueden extrapolar a la población celiaca costarricense, llama la atención el predominio del haplotipo DQ8 sobre el DQ2. Se deben realizar más estudios para determinar la prevalencia de los haplotipos, tanto en la población costarricense como en la población que presenta la enfermedad.

Palabras clave: enfermedad celiaca, haplotipos. Fuente: BIREME.

Recibido: 13 Agosto 2015. Aceptado: 28 Septiembre 2015. Publicado: 23 Octubre 2015.

 ® All rights reserved. Licensed under a Creative Commons Unported License.

PREVALENCE OF DQ2 AND DQ8 HAPLOTYPES IN PATIENTS STUDIED FOR CELIAC DISEASE, REFERRED TO CIHATA BETWEEN 2013 - 2015

Abstract: Celiac disease is a gluten protein intolerance that can occur in genetically predisposed people. Due to diagnosis difficulties, genetic determination of associated haplotypes of the disease had become relevant, mostly for its high negative predictive value. A retrospective study was conducted in patients studied for celiac disease, referred to CIHATA from January 2013 to June 2015. A total of 201 patients were analyzed, 70% were women, 44% presented at least one of the haplotypes associated with celiac disease, and 68% presented the DQ8 haplotype. Although these results cannot be generalized to the Costa Rican population, draw to attention the prevalence of the DQ8 haplotype over the DQ2 haplotype. Further analysis must be carried out to determine the prevalence of these haplotypes in the Costa Rican population and within people with the disease.

Key words: celiac disease, haplotypes. Source: BIREME.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una intolerancia a las proteínas del gluten (gliadinas, secalinas, hordeínas y posiblemente, aveninas) que se da en sujetos genéticamente predispuestos. Como consecuencia, se presenta una mala absorción de nutrientes cuya repercusión va a depender de la edad del paciente y del momento en que se realice el diagnóstico [1].

La distribución de esta enteropatía es universal. En países occidentales se ha descrito una prevalencia del 1%, pero podría ser superior porque una importante proporción de casos permanece sin detectar. En Costa Rica no hay datos epidemiológicos, pero se considera que está subdiagnosticada [2]. Al igual que otras enfermedades de base inmunológica, es más frecuente en la mujer con una relación de 2:1 [3].

La causa de la EC es desconocida, pero en su desarrollo contribuyen factores genéticos (HLA DQ2 y DQ8), inmunológicos y ambientales. El diagnóstico de la EC se basa en 3 pilares básicos [3]: la presencia de manifestaciones clínicas compatibles, la existencia de enteropatía en biopsias de la mucosa de duodeno o yeyuno y una clara mejoría clínica, serológica y/o histológica tras la realización de una dieta sin gluten. El estudio genético de HLA complementa el diagnóstico y es, junto con la serología, una prueba de gran utilidad para el tamizaje de la enfermedad.

Por el momento, los únicos marcadores genéticos de riesgo de EC con utilidad clínica son la determinación de los alelos que codifican las moléculas HLA-DQ2 o DQ8. En la mayoría de las poblaciones estudiadas, más del 90% de los pacientes con EC portan el heterodímero HLA-DQ2 codificado por los alelos DQA1*0501 y DQB1*02. En algunos individuos estos alelos están asociados

 ® All rights reserved. Licensed under a Creative Commons Unported License.

con el alelo HLADRB1*03, formando todos parte de un único haplotipo DR3 en configuración cis [4]. Los alelos DQA1*0501 y DQB1*02 también pueden asociarse con los heterocigotos DR7/DR5, como dos haplotipos distintos, en configuración trans. Los pacientes no portadores de los alelos que integran el DQ2 presentan un segundo heterodímero: el DQ8, codificado por los alelos DQA1*03 y DQB1*0302, y asociado normalmente al alelo HLA-DR4, para formar el haplotipo DRB1*04. Los pacientes que no poseen ninguno de los haplotipos de riesgo (DQ2/DQ8) pueden tener al menos uno de los alelos por separado, ya sea DQA1*0501 o DQB1*02. Se han descrito muy pocos casos en los que ambos alelos están ausentes en pacientes con enfermedad celíaca [4].

Debido a que entre un 20-40% de la población presenta estos alelos sin presentar la EC la utilidad diagnóstica de la determinación de dichos alelos radica primordialmente en el elevado valor predictivo negativo, de tal manera que su ausencia excluye con gran probabilidad el padecimiento de la enfermedad [3].

OBJETIVO

Determinar la prevalencia de los haplotipos HLA DQ2 cis, DQ2 trans y DQ8 en los pacientes en estudio de enfermedad celiaca referidos al CIHATA, de enero del 2013 a julio del 2015.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes en estudio por enfermedad celiaca referidos al CIHATA entre enero del 2013 a junio del 2015.

A estos pacientes previamente se les tomó una muestra de sangre con EDTA, de la cual se extrajo ADN con el High Pure PCR template preparation kit de Roche. La presencia de los haplotipos asociados a la enfermedad celiaca (DQ2 y DQ8) se realizó por medio de PCR e hibridación reversa con el kit Celiacstrip de Operon. Esta técnica permite la detección de los exones 2 de HLA-DQA1, HLA-DQB1 y la HLA-DRB1. Dentro de cada uno de los alelos los loci HLA indicados se amplifican los siguientes grupos de alelos:

HLA-DQA1	HLA-DQB1	HLA-DRB1
DQA1*02,	DQB1*02	DRB1*03
DQA1*03	DQB1*03	DRB1*04
DQAI*05	DQB1*0301	DRB1*07
	DQB1*0302	DRB1*11
		DRB1*12

RESULTADOS

Se registraron 201 pacientes referidos al CIHATA por estudio de enfermedad celiaca en el periodo comprendido entre enero del 2013 y junio del 2015, de los cuales 143 eran mujeres y 61 hombres (Figura 1).

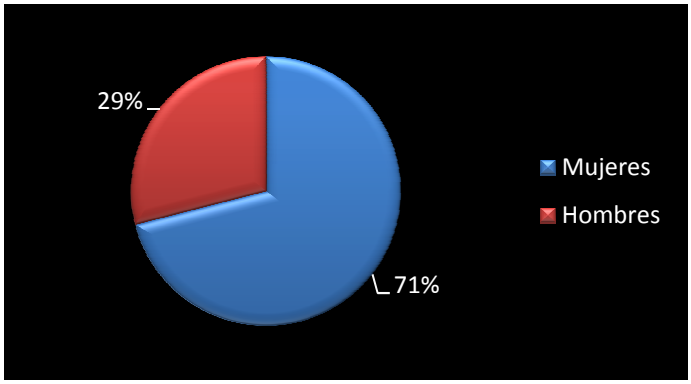

Figura 1. Porcentaje de personas (por género) referidas al CIHATA por sospecha de enfermedad celiaca, entre enero 2013 y junio 2015.

El 44% de los pacientes presentó alguno de los haplotipos asociados a la celiaquía (Figura 2), la mayoría de estos, el 63,6%, presentó el haplotipo DQ8,el 27,3% presentó el haplotipo DQ2 cis y sólo el 4,55% presentó el haplotipo DQ2 trans, 4,55%

 ® All rights reserved. Licensed under a Creative Commons Unported License.

de los pacientes presentó tanto el haplotipo DQ2 cis como el DQ8 (Figura 3).

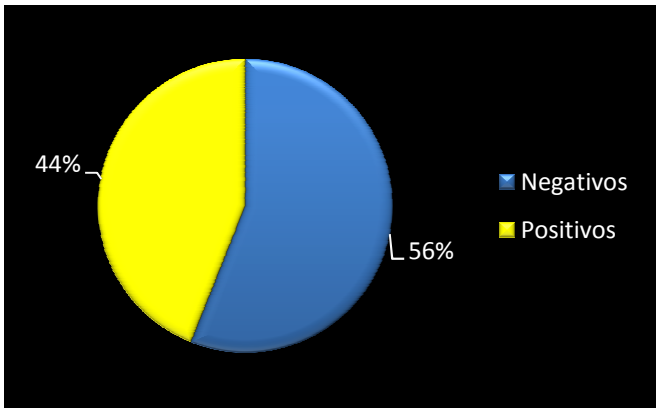

Figura 2. Porcentaje de resultados obtenidos para personas referidas al CIHATA por sospecha de enfermedad celiaca, entre enero 2013 y junio 2015.

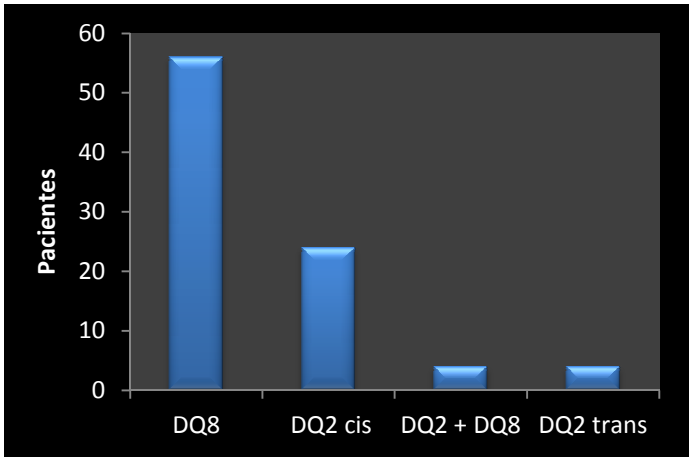

Figura 3. Haplotipos presentes en los pacientes con genotipo asociado a la EC, referidos al CIHATA por sospecha de enfermedad celiaca, entre enero 2013 y junio 2015.

El 56% de los pacientes no presentó ninguno de los haplotipos asociados, sin embargo, de estos, el 21,2% son portadores del Haplotipo 1 del DQ2 trans y 16,8% portadores del Haplotipo 2 del DQ2 trans (Figura 4).

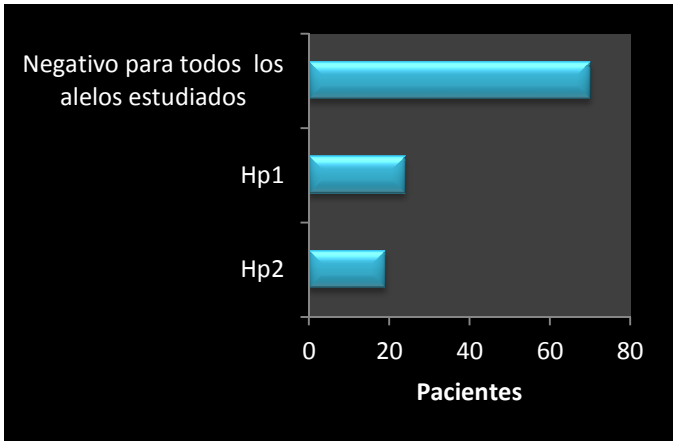

Figura 4. Distribución de resultados en pacientes que no presentan haplotipos relacionados a la EC, referidos al CIHATA por sospecha de enfermedad celiaca, entre enero 2013 y junio 2015.

DISCUSIÓN

Aunque la biopsia de la mucosa yeyunal sigue siendo el estándar de oro, los hallazgos histopatológicos son inespecíficos y pueden observarse en otras afecciones, así mismo pueden presentarse casos con cambios mínimos en dicha mucosa. En consecuencia, el diagnóstico anato-patológico no puede estar desvinculado del contexto clínico y debe complementarse con la serología y genética del paciente [5].

En nuestro país se ha reportado una sensibilidad de los anticuerpos antitranglutaminasas tisulares IgA e IgG de 17% y 14.2% respectivamente, mucho menor a la encontrada en la literatura, por lo que la determinación genética ha adquirido un papel importante, principalmente por su alto valor predictivo negativo [6].

De los pacientes referidos al CIHATA en el periodo estudiado, sólo el 44% presentó alguno de los haplotipos asociados a la enfermedad, por lo que en el 56% restante se puede descartar la enfermedad y estudiar otras posibles causas de la sintomatología.

 ® All rights reserved. Licensed under a Creative Commons Unported License.
Contáctenos: rev.med.ucr@gmail.com. Tel: (506) 25-11 4492, Fax: 25-11-4489.

El 70% de los pacientes referidos son mujeres, esto coincide con lo esperado, ya que al tratarse de una patología de origen inmunológico se espera una mayor proporción de mujeres afectadas. Sin embargo, llama la atención que el 68,15% de los pacientes que presentan un haplotipo asociado a la enfermedad celiaco presentan el haplotipo DQ8 contrario a la literatura que reporta que el 95% de los casos de enfermedad celiaca están asociados al haplotipo DQ2 (cis o trans) y sólo el 5% se debe al haplotipo DQ8 [7]. Estudios sudamericanos reportan un predominio del haplotipo DQ8 sobre el DQ2 y se asocia principalmente a población indígena [8].

Es importante destacar que los pacientes reportados son referidos al CIHATA por estar en estudio para la enfermedad celiaca, pero el diagnóstico no está confirmado por lo que no se pueden extrapolar los resultados a esta patología. En Costa Rica no hay estudios sobre la prevalencia de la enfermedad ni de los haplotipos asociados, por ende es importante establecer más estudios en el campo que sirvan de base para un mejor diagnóstico en estos pacientes.

CONCLUSIÓN

Debido a las dificultades en el diagnóstico que presenta la enfermedad celiaca, la determinación genética de los haplotipos asociados a esta enfermedad ha adquirido gran importancia principalmente por su alto valor predictivo negativo.

En la población estudiada se encontró que hay un predominio de pacientes femeninas en estudio y que la mayoría de los pacientes con un haplotipo asociado presentan el heterodímero DQ8, contrario a lo reportado en la literatura.

Dado que los pacientes estudiados no tienen un diagnóstico de enfermedad celiaca confirmado no se pueden extrapolar estos resultados a la prevalencia de los haplotipos en la enfermedad por lo que es necesario realizar más estudios en la población costarricense, actualmente no se cuenta con información sobre la prevalencia de los haplotipos, ni en la población celiaca, en población costarricense en general, además de que no se cuenta con la prevalencia de la enfermedad en el país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dieli-Crimi R.,Cénit C., Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical. J Autoimmun 2015 Jul; 1-16.

2.Jimenez, G. Enfermedad Celiaca en la población pedriática. Acta Pediátrica 2009; 2(1):115-118.

3. Ponce, J. Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas. Asociación Española de Gastroenterología, MadridEspaña. 3ª edición2011, pp 265-276. Galván, J. Aspectos Genéticos de la Enfermedad Celiaca. Revista Cubana de Alimentación y Nutrición 2010; 2: 543-546.

4. Galván, J. Aspectos Genéticos de la Enfermedad Celiaca. Revista Cubana de Alimentación y Nutrición 2010; 2: 543-546.

5. Domínguez, C. La Biopsia de Yeyuno en el proceso diagnóstico de la enfermedad celiaca. Revista Cubana de Alimentación y Nutrición 2010;20(2 Supl 1):36-42.

6. Barahona, R., Duarte, P. Utilidad de los anticuerpos antitransglutaminasa tisular y su relación con enfermedad celíaca en pacientes del hospital san juan de dios de enero del 2008 a diciembre del 2010. Revista Clínica HSJD-UCR 2012; 2(3): 16-25.

7. Erranz, A. Enfermedad Celiaca: factores genéticos. Bol Pediatr 2003; 43: 305-308.

8. Pérez-Bravo F., Araya M., Mondragón A., Ríos G., Alarcón T., Roessler JL., Santos JL. Genetic Differences in HLA-DQA1* and DQB1* Allelic Distributions Between Celiac and Control Children in Santiago, Chile. Human Inmunology 1999; 60: 262-267.

INFORMACIÓN DEL AUTOR

Suárez Sánchez, María José
majosu@gmail.com

 ® All rights reserved. Licensed under a Creative Commons Unported License.