

Implicancia de los antígenos del HLA DQA y DQB en enfermedad celiaca

🕒 14 min.



La enfermedad celiaca (E.C.) es una intolerancia permanente al gluten del trigo, cebada, centeno y avena que se presenta en individuos genéticamente predispuestos, caracterizada por una reacción inflamatoria, de base inmune, en la mucosa del intestino delgado que dificulta la absorción de macro y micronutrientes. Como en otras patologías, el diagnóstico precoz es fundamental para evitar complicaciones a largo plazo y es sinónimo de calidad de vida. El descubrimiento de la asociación entre los antígenos HLA y ciertas enfermedades abrió un nuevo camino en el diagnóstico clínico, la tipificación del HLA en pacientes con E.C. resulta ser muy beneficiosa para dar precisión y certeza al diagnóstico. En el presente trabajo bioquímicos del Laboratorio de Histocompatibilidad de Lab. Manlab nos presentan una revisión sobre la implicancia de los antígenos del HLA DQA y DQB en celiacos.



Laboratorio de Histocompatibilidad
MANLAB
Diagnóstico Bioquímico y Genómico

Bioq. Maria Laura Roverso,
Bioq. Alejandra Ripoll,
Lic. Adrian Perusco.

E-mail: maria.roverso@manlab.com.ar
alejandra.ripoll@manlab.com.ar
adrian.perusco@manlab.com.ar



Introducción

La Enfermedad Celiaca (E.C.) es una afección multifactorial y multisistémica de tipo autoinmune que se manifiesta en individuos genéticamente susceptibles, caracterizada por la intolerancia al gluten y prolaminas relacionadas, proteínas que se encuentra en el trigo, avena, cebada y centeno, cuyo principal componente es la gliadina. Esta intolerancia genera una respuesta inmune afectando la capacidad del intestino para absorber nutrientes de forma adecuada. Se desconoce la causa exacta de la enfermedad celiaca. En la etiopatogenia, participan factores genéticos, ambientales e inmunológicos, entre los que, junto al gluten, activan la microbiota intestinal y la respuesta inmune. Aquellas personas con familiares que padezcan la enfermedad están en mayor riesgo de padecerla. La celiacía es considerada la enfermedad intestinal crónica más frecuente.

Dentro de los factores genéticos de mayor importancia, asociación y predisposición para enfermedades autoinmunes se encuentra el HLA (Antígenos Leucocitarios Humanos). Los antígenos HLA DQ2 y DQ8 son los HLA asociados al riesgo de predisposición para Enfermedad Celiaca. **Su determinación y análisis es de importancia para prevenir síntomas, realizar un diagnóstico precoz, o confirmar el mismo.**

HLA y enfermedades autoinmunes

El HLA conforma un complejo de genes localizados en el brazo corto del

cromosoma 6 con características distintivas: poligénico, altamente polimórfico y de expresión codominante (Fig. 1). Este conjunto de moléculas (HLA) se encuentran en la superficie de casi todas las células de los tejidos de un individuo y cumplen con la función de diferenciar lo propio de lo ajeno y asegurar la respuesta inmediata, capaz de defender al organismo frente al contacto con agentes extraños. Este papel crítico del sistema HLA en el sistema inmunitario está enfocado especialmente en la presentación antigénica, proceso por el cual los macrófagos y las células dendríticas o células presentadoras de antígenos, procesan antígenos para el reconocimiento por parte de las Células T.



Figura 1: Organización de los genes de HLA en el cromosoma 6

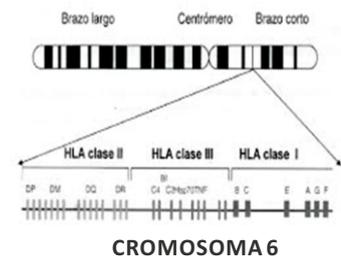


Figura 2: Estructura de las moléculas HLA

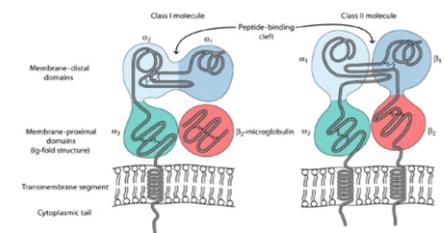




Tabla 1: Alelos del HLA de reconocida asociación en enfermedades autoinmunes. Lic. Sylvia Torres Odio, Ms. C. Zuzet Martínez Córdoba. 2011.

Enfermedad	HLA	Pacientes	Controles	RR*
Espondilitis anquilosante (EA)	B27	95	9	150
Tiroiditis subaguda (TSA)	B35	70	14	14
Psoriasis vulgaris (Pv)	Cw6	87	33	7
Enfermedad de Graves (EG)	DR3	65	27	4
Miastenia gravis (MG)	DR3	50	27	2
Enfermedad de Addison (EAdd)	DR4	69	27	5
Artritis reumatoide (AR)	DR4	81	33	9
Artritis juvenil idiopática (AJI)	DR8	38	7	8
Enfermedad celiaca (EC)	DQ2/DQ8	92	28	30
Narcolepsia	DQ6 (D2)	95	33	40
Esclerosis múltiple (EM)	DQ6 (D2)	86	33	12
Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)	DQ8	81	23	14

*RR: Riesgo relativo: Cuantas veces es más frecuente el desarrollo de la enfermedad en individuos que presentan los alelos de susceptibilidad respecto a aquellos que no los presentan.

Los dos grupos principales de HLA implicados en la presentación de Antígenos son los de Clase I y Clase II (Fig.2). Su descubrimiento ha permitido a la medicina dar un salto cualitativo en las posibilidades de éxito de un trasplante logrando mayor similitud entre Receptor y donante, disminuyendo así la posibilidad de rechazo. Así como también se ha podido descubrir la relación entre determinados perfiles HLA y una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico, Miastenia Gravis, Síndrome de Sjögren, Espondilitis Anquilosante, Enfermedad Celiaca, entre otras. (Tabla 1).

Enfermedad Celiaca

La E.C se caracteriza por una expresividad clínica muy variable, incluyendo tanto la afección digestiva como la extradigestiva, e incluso, la ausencia completa de síntomas, y que persiste de forma permanente durante toda la vida.

Aunque puede presentarse en cualquier época de la vida desde la lactancia hasta la adultez avanzada, es 5 veces más frecuente en niños adultos, con una relación mujer/varón 2:1. En nuestro país actualmente la prevalencia para enfermedad Celiaca se calcula que es 1 de cada 100 personas.

En Argentina, en el año 2012 se realizó un estudio multicéntrico en población pediátrica en el que participaron niños de

entre 3 y 16 años de cinco centros diferentes ubicados en Santa Fé, Córdoba, Buenos Aires, CABA y Salta. Se encontró una prevalencia del 1,26% (1/79 niños) para Enfermedad Celiaca, diagnosticados por histopatología. Se observó un predominio del sexo femenino y el 90% de los casos positivos se registraron en el grupo correspondiente a los niños entre 7 y 16 años. El factor tóxico desencadenante de la E.C. es el gluten. Su ingesta pone en marcha una respuesta inmune, en la que se sabe que los linfocitos T CD4⁺ de la lámina propia de la mucosa intestinal constituyen un elemento fundamental, puesto que estos son los encargados de reconocer péptidos de gliadinas modificados por la enzima transglutaminasa, liberando citoquinas y otros mediadores de la inflamación que determinan los cambios histológicos característicos y la aparición de anticuerpos dirigidos contra antígenos propios y extraños.

Diagnóstico

Como en otras patologías, el diagnóstico precoz es fundamental para evitar complicaciones a largo plazo y es sinónimo de calidad de vida.

Hasta 2012, el diagnóstico de E.C. incluía la realización de biopsias intestinales que evidenciaron la lesión mucosa característica. En la actualidad se valoran y se consideran 4 pilares o herramientas diagnósticas: clínica, anticuerpos, genética y anatomía patológica.

Así, el *screening* inicial en sujetos sintomáticos se realiza con el estudio serológico. En el caso de positividad, en estos pacientes el estudio histológico es determinante.

Los anticuerpos que se utilizan para el diagnóstico de E.C. son de dos tipos: anticuerpos frente a un antígeno alimentario, la gliadina, como son los anticuerpos antigliadina (AGA) y una nueva generación de éstos, los anticuerpos anti-péptidos deaminados de la gliadina (PDG), y los dirigidos frente a antígenos tisulares, como son los anticuerpos antiendomiso (EMA) y antitransglutaminasa (anti-TG2).

La biopsia intestinal podría omitirse en sujetos sintomáticos con títulos de Anticuerpos antitransglutaminasa (TG2) 10 veces mayor al límite superior del valor normal y los Anticuerpos anti Endomiso (EMA) y HLA DQ2 y/o DQ8 positivos. Solo en este supuesto, se podría realizar el diagnóstico y comenzar la Dieta Libre de

DIAGNOS MED S.R.L.



Conesa 859 (C1426AQR) CABA
Tel. 011 4552-2929 (Rot.) - Fax 011 4551-5296
info@diagnosmed.com - www.diagnosmed.com

EUROIMMUN



www.euroimmun.com
- Neurología
- Endocrinología
- Gastroenterología
- Reumatología



www.diazyme.com

- Kits Automatizables
- Acidos Biliares (Registro en tramite)
- 5' Nucleotidasa (Registro en tramite)
- ADA



www.zentech.com

- Kits Screening Neonatal
- MSUD (Registro en Tramite)
- Otros: Biotinidasa, G-6-PD, Fibrosis Quisítca



www.anshlabs.com

- Hormona Anti Mulleriana Elisa - IGF-I, IGF-11, IGFBP3, IGFBP5
- Inhibina B Elisa - Nueva Hormona Mulleriana Papel de Filtro



www.molecularmd.com

- BCR/ABL



www.rsrltd.com



www.quidel.com



www.mybiosource.com



www.bioassaysys.com



www.diasource-diagnostics.com



www.ebioscience.com



www.scopescreen.com



www.institut.com



www.biovision.com



www.salimetrics.com

Gluten sin biopsia previa. Por otro lado, para los individuos asintomáticos pertenecientes a poblaciones de riesgo el *screening* se empieza solicitando la tipificación de los locus del HLA-DQB1-DQA1 o Test Genético para Enfermedad Celíaca. Se considera población de riesgo a aquellas personas con frecuencia de E.C. superior a la que le correspondería por azar. Entre ellos se encuentran los individuos que poseen familiares de primer grado con Enfermedad Celíaca o aquellos pacientes diagnosticados con alguna enfermedad autoinmune con la que se conoce asociación con E.C.. En el caso que la tipificación de HLA sea de riesgo (HETERODIMEROS DQ2- DQ8) es recomendable efectuar determinaciones periódicas de los marcadores serológicos. (Fig.3)

Importancia del estudio genético en el diagnóstico de enfermedad celíaca

Más del 95% de los pacientes celíacos son portadores del heterodímero HLA DQ2 y el resto suele portar un segundo heterodímero, el HLA DQ8. Sin embargo, la expresión del HLA DQ2 y/o DQ8 es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad, puesto que el 25-30% de la población general sean portadores de dichos alelos, sin que presenten la enfermedad. (Fig. 4) Existe entonces, una predisposición genética hereditaria a la E.C. con penetrancia incompleta, puesto que los familiares de primer grado tienen 20 veces más riesgo de

desarrollar la enfermedad en comparación a la población en general. Hoy en día, se calcula que la heredabilidad de la E.C. está cerca del 87%.

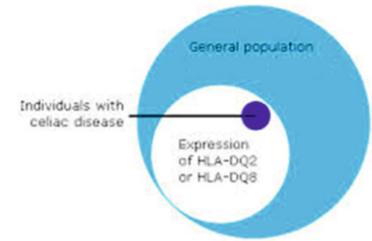
La importancia del estudio genético del HLA recae en su alto valor predictivo Negativo, es decir, pacientes que no presenten los marcadores HLA DQ2 y/o DQ8, no desarrollarían E.C., permitiendo excluir la enfermedad con un 99% de certeza y seleccionar individuos de alto riesgo de desarrollarla en un futuro.

Su utilidad es entonces importante en las siguientes situaciones clínicas:

- Excluir susceptibilidad genética en familiares de primer grado.
- Excluir Enfermedad Celíaca en pacientes sintomáticos con serología positiva y biopsia normal.
- Seleccionar individuos de alto riesgo entre familiares de pacientes con enfermedades asociadas a Enfermedad Celíaca, con serología positiva y biopsia normal.
- Pacientes con biopsia intestinal compatible con Enfermedad Celíaca y serología dudosa o negativa.
- Enfermedad Celíaca Latente.
- Pacientes asintomáticos a los que se ha retirado el gluten sin biopsia intestinal previa.
- Personas con anticuerpos positivos que rechacen la biopsia.



Figura 4: Diagrama de Venn propuesto para explicar la relación entre los alelos HLA - DQ2/DQ8 y la EC.



SUCEPTIBILIDAD GENÉTICA Y ANÁLISIS EN EL LABORATORIO

Los genes HLA son altamente polimórficos y presentan un alto “desequilibrio de Ligamiento”, en donde combinaciones preferenciales de los alelos se heredan en conjunto con mayor frecuencia que la esperada. Esta serie de alelos heredados conjuntamente en un mismo cromosoma es lo que se conoce como “haplotipo”.

Aproximadamente el 95% de los celíacos presenta el heterodímero DQ2.5, codificado por los alelos HLA de clase II, DQB1*02 y DQA1*05 (cadena beta, y cadena alfa respectivamente), que pueden heredarse juntos en el mismo cromosoma (configuración *cis*) o separados, en los dos cromosomas homólogos (configuración *trans*). Generalmente estos alelos están presentes en configuración *Cis* en el Haplotipo: DQA1*05:01-DQB1*02:01; o en *trans* en los Haplotipos: DQA1*05:05-DQB1*03:01 y DQA1*02:01-DQB1*02:02.

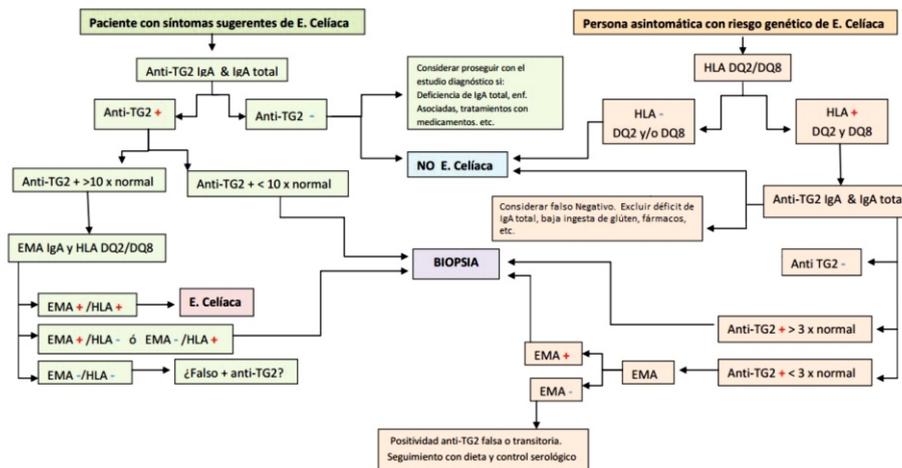
La mayoría de los pacientes celíacos DQ2 negativos son portadores del HLA DQ8, heterodímero codificado por el alelo DQB1*03:02, generalmente en combinación con el DQA*03:01 o DQA*03:02 en posición *cis*.

Los pacientes celíacos restantes (DQ2 y DQ8 negativos) presentan moléculas DQ2.x, codificadas por el alelo DQB1*02 en ausencia de DQA1*05, generalmente asociado al DQA*02:01, formando el heterodímero DQ2.2 que posee un riesgo menor a desarrollar E.C.

Numerosos estudios confirman que la presencia de DQ2 o DQ8 en homocigosis,



Figura 3: Esquema de Algoritmo Clínico de E.C..





Eritrosedimentación Automatizada

Método Westergren



VES-MATIC
CUBE



- Utiliza el tubo primario del Hemograma (EDTA)
- Sin manipulación ni consumo de la muestra
- Sin mantenimiento por parte del usuario
- Sin generación de desechos biológicos
- Máxima seguridad del operador
- Conectable al LIS
- 60, 95 o 190 muestras por hora



BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires Argentina Tel./Fax: +54 11 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar

o ambos alelos en forma conjunta (DQ2 + DQ8), está usualmente asociada a mayor riesgo y formas más agresivas de celiaquía.

En la mayoría de los laboratorios de nuestro país, incluido el nuestro, se realizan los estudios de HLA mediante tecnología PCR-SSO por Luminex, lo que permite resultados en baja a intermedia resolución.

Lo que se ofrece para esta patología es, a partir de una simple extracción de sangre, una tipificación completa del Locus DQA1 y DQB1 mediante el TEST GENETICO PARA ENFERMEDAD CELIACA que determina cuales son los Heterodímeros que presenta el paciente y de este modo evaluar el riesgo asociado a E.C. (Tabla 2)

Conclusión

El descubrimiento de la asociación entre los antígenos HLA y ciertas enfermedades abrió un nuevo camino en el diagnóstico clínico, cobrando especial relevancia en aquellas afecciones multifactoriales que no tienen una etiología única y definida.

Teniendo en cuenta que la E.C. es una enfermedad con una alta prevalencia en la población, y con una amplia y variada expresividad clínica, en algunos casos donde se dificulta realizar un diagnóstico (por serología y clínica), la tipificación del HLA resulta ser muy beneficiosa para dar precisión y certeza al diagnóstico.

Numerosos han sido los intentos de encontrar marcadores menos invasivos que la biopsia intestinal, técnica *Gold Standard* para diagnosticar la enfermedad, dando lu-

gar así al desarrollo de la tipificación del HLA. Si bien la expresión del HLA DQ2 y/o DQ8 es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad, su evaluación en conjunto con el estudio de anticuerpos, resulta sumamente útil tanto para evitar la biopsia en aquellos pacientes con Anticuerpos y HLA DQ2 y/o DQ8 positivos, como para ayudar en el diagnóstico de aquellos individuos que presentan síntomas o características poco frecuentes.

Por otro lado, se sabe que el diagnóstico precoz es crucial para evitar las lesiones típicas en la mucosa intestinal y sus síntomas consecuentes. Teniendo en cuenta que existe una predisposición genética hereditaria a la E.C., la realización del estudio genético del HLA a toda persona con antecedentes familiares directos con diagnóstico de E.C. podría detectar pacientes de riesgo antes de la presentación de los síntomas. Del mismo modo, un resultado negativo **de los antígenos HLA DQ2/DQ8 puede excluir susceptibilidad genética en familiares de primer grado o en pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas a celiaquía, ya que este resultado permite descartar la E.C. con un 99% de certeza.**

La utilización del Test Genético para Enfermedad Celíaca, entonces, resulta una técnica valiosa para el diagnóstico precoz o confirmatorio de E.C. promoviendo una mejora en la calidad de vida, así como también permite excluir casi completamente la susceptibilidad genética a la enfermedad, evitando con ello la realización de pruebas más invasivas, incómodas y de mayor costo a los pacientes.

Agradecimiento

Agradecemos especialmente a la Bioq. María Teresa Garimaldi, Directora de Manlab, por el incentivo, apoyo, colaboración y cooperación constante que siempre nos brindó a todo el equipo de Histocompatibilidad, en la búsqueda siempre de la mejora de la calidad, en pos de nuestros pacientes.



Bibliografía

1. Coronel Rodriguez C, Espín Jaime B, Guisado Rasco MC. Enfermedad Celíaca. *Pediatría Integral* 2015; XIX (2): 102-118.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan; 54(1): 136-60.
3. Datos epidemiológicos publicados por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina.
4. Torres Odio S, Zuzet Martínez Córdova C. Factores genéticos, inmunológicos y ambientales asociados a la autoinmunidad. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba. Marzo, 2011.
5. Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci.* 2012; 19: 88.
6. Mora M, Litwin N, Toca MC, Azcona MI, Solís Neffa R, Battiston F, Solaegui M, Ortiz G, Wagener M, Olivera J, Marchisone S, Oropeza G, Bastianelli C, González A y Rezzónico G. Prevalencia de enfermedad celíaca: estudio multicéntrico en población pediátrica de cinco distritos urbanos de la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110(6): 490-496.



Tabla 2: Principales haplotipos o heterodimeros de riesgo a desarrollar E.C

HAPLOTIPOS	HETERODIMEROS DQB1-DQA1	POSICION	RIEGO DE DESARROLLAR ENFERMEDAD CELIACA
DQB1*02:01-DQA1*05:01	DQ-2,5	<i>Cis</i>	MUY ALTO
DQB1*02:02-DQA1*02:01 DQB1*03:01-DQA1*05:05	DQ-2.5(2,2 + 7.5)	<i>Trans</i>	MUY ALTO
DQB1*03:02-DQA1*03:01/03:02	DQ 08	<i>Cis</i>	ALTO
DQB1*02:02-DQA1*02:01	DQ-2.2	<i>Cis</i>	BAJO