



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

¿Es posible una mejor identificación de la enfermedad celiaca en sujetos mexicanos por medio de HLA-DQ8 que de HLA-DQ2?



E. Cerda-Contreras^a, K.L. Ramírez-Cervantes^a, J. Granados^b, L. Mena^b,
C. Núñez-Álvarez^c y L. Uscanga^{a,b,c,*}

^a Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México, México

^b Departamento de Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México, México

^c Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México, México

Recibido el 24 de mayo de 2017; aceptado el 25 de enero de 2018

Disponible en Internet el 9 de mayo de 2018

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celiaca;
HLA-DQ2;
HLA-DQ8

Resumen

Introducción y objetivos: Existe una fuerte asociación entre la enfermedad celiaca (EC) y el antígeno leucocitario humano (HLA). En Europa predomina el alelo HLA-DQ2; sin embargo, estudios en América Latina indican que el HLA-DQ8 podría ser más frecuente. En México no se ha reportado la frecuencia de estos alelos en sujetos con EC. Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio fue determinar la distribución de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 en sujetos mexicanos con EC.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio exploratorio con una cohorte de 49 individuos, en quienes se buscó la presencia de marcadores serológicos, histológicos y genéticos de la EC.

Resultados: Treinta sujetos (23 mujeres) con una edad promedio de 54.2 ± 15.5 años presentaron EC; 24 (80%) de ellos expresaron HLA-DQ8 y 15 (50%) HLA-DQ2; 11 (37%) presentaron ambos alelos; sin embargo, en 5 (10%) individuos no se encontró HLA-DQ2 ni HLA-DQ8. Entre los sujetos con diarrea crónica que no tuvieron EC, 12 (63%) presentaron HLA-DQ2 y 7 (37%) HLA-DQ8. Los sujetos con EC expresaron más frecuentemente la combinación de HLA-DQ8/DQ2 (37% vs. 5%) y los alelos HLA-DR4/DQ8 (60% vs. 26%).

Conclusiones: En sujetos mexicanos con EC la expresión de HLA-DQ8 fue más frecuente que la de HLA-DQ2, lo cual indica que la distribución de HLA podría ser similar a las descritas en otros países de América Latina. Sin embargo, la naturaleza y el tamaño de la muestra de este estudio no permiten hacer más conclusiones.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15. Tlalpan. 14000. Ciudad de México, México. Tel.: +52 55 54 87 0900.

Correo electrónico: luis.uscangad@gmail.com (L. Uscanga).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.01.005>

0375-0906/© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Celiac disease;
HLA-DQ2;
HLA-DQ8

Is celiac disease better identified through HLA-DQ8 than through HLA-DQ2 in Mexican subjects?**Abstract**

Introduction and aims: A strong genetic association between celiac disease (CD) and the human leukocyte antigen (HLA) has been widely demonstrated. In Europe, the HLA-DQ2 allele is predominant. However, studies in Latin America indicate that HLA-DQ8 could be more frequent. In Mexico, the frequency of those alleles has not been reported in subjects with CD. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the distribution of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 in Mexican individuals with CD.

Material and methods: An exploratory study was conducted on a cohort of 49 subjects with chronic diarrhea. Autoantibodies for CD, duodenal atrophy, and HLA haplotypes were determined.

Results: Thirty individuals had CD (23 women, mean age 54.2 ± 15.5 years), 24 (80%) of whom expressed HLA-DQ8, 15 (50%) expressed HLA-DQ2, and 11 (37%) presented with both alleles. However, neither the HLA-DQ2 nor the HLA-DQ8 allele was found in 5 (10%) individuals. In subjects with chronic diarrhea that did not have CD, 12 (63%) presented with HLA-DQ2, and 7 (37%) with HLA-DQ8. Individuals with CD expressed the combinations of the HLA-DQ8/DQ2 alleles (37 vs. 5%) and the HLA-DR4/DQ8 alleles (60 vs. 26%) more frequently than the subjects without CD.

Conclusions: In Mexican subjects with CD, HLA-DQ8 distribution was more frequent than that of HLA-DQ2, indicating a possible similarity to the frequency reported in other Latin American countries. However, given the nature of the present study and its sample size, further conclusions could not be reached.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

Una de las enfermedades intestinales relacionadas con la alimentación más comunes es la enfermedad celiaca (EC). Esta condición se caracteriza por una respuesta inmunitaria anormal a la ingesta de gluten y proteínas relacionadas, en sujetos genéticamente susceptibles por una enfermedad poligénica, donde inciden tanto genes de HLA como genes de otros sistemas¹. El HLA-DQ2 y el HLA-DQ8 son los más frecuentes y el heterodímero DQA1*05/DQB1*02 está presente en el 90-95% de los casos².

El HLA-DQ2 tiene mayor prevalencia en la mayoría de los sujetos europeos con EC^{3,4}, pero afirmar lo mismo respecto a la población latinoamericana es aún debatible. Por ejemplo, en un estudio realizado en una población pediátrica y adulta de amerindios con EC existió una mayor frecuencia de HLA-DQ8⁵⁻⁷. Además, los autores de un estudio basado en poblaciones de diferentes regiones de México encontraron una distribución del 16% de HLA-DQ2 y un 24% de HLA-DQ8⁸, lo que indica que la población mexicana podría compartir algunas de las características encontradas en otros países latinoamericanos.

Los criterios de diagnóstico para EC incluyen la combinación de anticuerpos serológicos positivos, como antiendomiso (EmA IgA), antitransglutaminasa (anti-tTG IgA/IgG) y anticuerpos frente al péptido desamidado de la gliadina (AGA-DGP IgA/IgG), junto con la demostración histológica de atrofia vellosa en la segunda parte del duodeno^{9,10}. Sin embargo, en ciertas situaciones clínicas,

es recomendable investigar la presencia de HLA-DQ2/DQ8 para descartar la enfermedad⁹.

En México la frecuencia de la EC es similar a la descrita en el resto del mundo¹¹, pero la distribución de HLA-DQ2/DQ8 en sujetos con EC no ha sido reportada. En consecuencia, el objetivo del presente estudio fue determinar la distribución de los alelos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 en sujetos mexicanos con EC.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio exploratorio con 49 pacientes mexicanos consecutivos (38 mujeres) con una edad promedio de 53 ± 14.5 años con diarrea crónica (heces blandas o líquidas durante más de 4 semanas) y síntomas consistentes con EC que fueron observados en la unidad de servicios ambulatorios de una clínica de tercer nivel en la Ciudad de México.

Se realizaron pruebas de cribado de química sanguínea, niveles séricos de anti-tTG IgA/IgG y EmA IgA (INOVA Diagnostics, Inc., San Diego, CA, EE. UU.), parásitos en heces y coprocultivos. Los sujetos también fueron evaluados siguiendo el protocolo institucional de diarrea crónica, en el cual se considera como malabsorción un nivel de beta-caroteno sérico menor a $60 \mu\text{g}/\text{dl}$ en mujeres y $50 \mu\text{g}/\text{dl}$ en hombres; valores consistentemente relacionados a esteatorrea (grasa en heces $10\text{g}/\text{día}$). Se realizó una prueba en orina de absorción de D-xilosa en los individuos con esteatorrea (normal $> 5\text{g}/\text{vol.}$)¹².

Tabla 1 Características de los sujetos

Edad, años (media \pm SD)	53 \pm 14.5
Sexo femenino	38 (78%)
IMC (media \pm SD)	21 \pm 4.6
Diagnóstico^a	
CD	30 (61%)
SBID	10 (20%)
Enteropatía autoinmune	2 (4%)
Colitis linfocítica	2 (4%)
Insuficiencia pancreática	2 (4%)
Tuberculosis intestinal	1 (2%)
D-SII	1 (2%)
Sin diagnóstico	5 (10%)

EC: enfermedad celiaca; D-SII: diarrea-síndrome de intestino irritable; SBID: sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado.

^a Algunos pacientes tuvieron más de un diagnóstico.

A todos los individuos se les realizó endoscopia gastrointestinal superior y aspiración duodenal, y se tomaron por lo menos 4 fragmentos de la segunda parte del duodeno para análisis. Los hallazgos histológicos se clasificaron de acuerdo con los criterios Marsh-Oberhuber¹³ y se realizó diagnóstico de EC a través de biopsia histológica intestinal compatible (Marsh II-IV), y pruebas de anticuerpos serológicos positivos (tTg-IgA/IgG/EmA IgA). Se determinó sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SBID) cuando la población bacteriana en el intestino delgado superó 10^5 - 10^6 organismos/ml¹⁴.

Los antígenos de clase II (HLA-DRB1, HLA-DQB1) fueron tipificados con el procedimiento PCP-SSP (Pel-Freez HLA/B/DR/DQ SSP Unity, Brown Deer, Wisconsin, EE. UU.) y el alelo HLA-DQ8 fue determinado como una categoría genérica (antígeno amplio).

Se definió como mestizo mexicano a las personas nacidas en México, cuyas 2 generaciones ascendentes anteriores también hubieran nacido en México. Se obtuvieron datos demográficos y los pacientes fueron clasificados en 2 grupos: grupo A, pacientes con EC, y grupo B, pacientes con diarrea crónica por otras causas. Los médicos que clasificaron a los pacientes fueron ciegos a los resultados del análisis HLA. Todos los pacientes firmaron los consentimientos informados y el estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Estudios Biomédicos en Seres Humanos (ref. 1719).

Análisis estadístico

Se reportó la distribución de HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Se compararon las frecuencias entre pacientes con EC y los pacientes con diarrea crónica por otras causas, pero no se realizaron comparaciones estadísticas entre los 2 grupos.

Resultados

La [tabla 1](#) muestra las características demográficas. Se diagnosticó EC en 30 sujetos (23 mujeres) con edad promedio de 54.2 ± 15.5 años. En el resto de los individuos el diagnóstico más común fue SBID (15 mujeres) con edad promedio de 50.7 ± 12.5 años.

La expresión de HLA-DQ2 fue similar entre los 2 grupos (50% vs. 63%), pero el HLA-DQ8 fue más frecuente en pacientes con EC (80% vs. 37%). La frecuencia de HLA-DQ8 persistió después de incluir la prevalencia del haplotipo HLA-DR4/DQ8, y la combinación de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 fue más frecuente en sujetos con EC (37% vs. 5%).

Discusión y conclusiones

El presente estudio es el primero en medir la frecuencia y distribución de los alelos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 en población mexicana con EC. Nuestros resultados son similares a las observaciones realizadas a nivel mundial respecto a la alta frecuencia de los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 en sujetos con EC. Sin embargo, a diferencia de la mayoría de las poblaciones europeas, los sujetos con EC en nuestro estudio expresaron el haplotipo HLA-DQ8 más frecuentemente. La misma asociación fue reportada en otros sujetos sudamericanos con EC^{6,15}, de forma coincidente con la alta prevalencia de HLA-DQ8 previamente reportada en sujetos mexicanos mestizos¹⁶. Por otro lado, y de forma interesante, la frecuencia del haplotipo HLA-DQ8 fue baja en individuos con diarrea crónica sin EC, lo que también fue el caso cuando el haplotipo DR4/DQ8 estuvo presente. En general, se encontró alta prevalencia de HLA-DQ2, siendo incluso más alta que la frecuencia del mismo haplotipo reportada por Barquera et al.⁸ en la población mexicana en general.

El diagnóstico más frecuente en el grupo de diarrea crónica por otras causas fue SBID y los sujetos se volvieron asintomáticos después de recibir tratamiento específico¹⁴⁻¹⁷. En 5 (10%) de los casos no se estableció diagnóstico, y se descartó la EC seronegativa, ya que su presencia no fue respaldada con hallazgos histológicos o respuesta a dieta libre de gluten.

Respecto a las limitaciones del presente estudio, no se pudieron realizar conclusiones más sólidas debido al pequeño tamaño de la muestra. Sin embargo, nuestro estudio es la primera investigación exploratoria que analiza la distribución de los alelos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 en individuos mexicanos con EC. También es el primer reporte que indica que el alelo HLA-DQ8 y el haplotipo DR4/DQ8 podrían tener mayor prevalencia en individuos mexicanos con EC, lo cual se suma a lo encontrado en otras poblaciones latinoamericanas. Finalmente, es importante enfatizar que dada la naturaleza del presente estudio y el pequeño tamaño de su muestra, es necesario evaluar con mayor profundidad los resultados obtenidos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo/estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Ludvigsson J, Leffler D, Bai J, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2012;62:43–52.
2. Romanos J, van Diemen C, Nolte I, et al. Analysis of HLA and non-HLA Alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137:834–40.
3. Limongelli M, Bourgey M, Esposito O, et al. HLA-related genetic risk for coeliac disease. *Dig Liver Dis*. 2007;39:A64.
4. Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: A study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens*. 2004;63:562–7.
5. Johnson TC, Diamond B, Memeo L, et al. Relationship of HLA-DQ8 and severity of celiac disease: Comparison of New York and Parisian cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:888–94.
6. Pérez-Bravo F, Araya M, Mondragón A, et al. Genetic differences in HLA-DQA1* and DQB1* allelic distributions between celiac and control children in Santiago, Chile. *Hum Immunol*. 1999;60:262–7.
7. Araya M, Mondragón A, Pérez-Bravo F, et al. Celiac disease in a Chilean population carrying Amerindian traits. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31:381–6.
8. Barquera R, Zuñiga J, Hernández-Díaz R, et al. HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of México. *Mol Immunol*. 2008;45:1171–8.
9. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. American College of G, ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:656–76.
10. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, et al. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:493–525.
11. Remes-Troche J, Nuñez-Alvares C, Uscanga-Dominguez L. Celiac disease in Mexican population: An update. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:283–4.
12. Galvan-Guerra E, Ramírez-Iglesias T, Robles-Díaz G, et al. Diagnostic utility of serum beta-carotenes in intestinal malabsorption syndrome. *Rev Invest Clin*. 1994;46:99–104.
13. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1185–94.
14. Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE, et al. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:157–61.
15. Parada A, Araya M, Pérez-Bravo F, et al. Amerindian mtDNA haplogroups and celiac disease risk HLA haplotypes in mixed-blood Latin American patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:429–34.
16. Vargas-Alarcón G, Granados J, Rodríguez-Pérez JM, et al. Distribution of HLA class II alleles and haplotypes in Mexican Mestizo population: Comparison with other populations. *Immunol Invest*. 2010;39:268–83.
17. Chang MS, Green PH. A review of rifaximin and bacterial overgrowth in poorly responsive celiac disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5:31–6.