



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Predisposición genética a la enfermedad celíaca en personas con síndrome de Down en el noroeste de México



C. Ávalos-Camacho^a, K. Esparza-Ocampo^{a,b}, W. Gastelum-Espinoza^{a,b},
A. Guadrón-Llanos^c, S.V. Aguayo-Patrón^d, V. Picos-Cárdenas^e, L. Calderón Zamora^{f,g},
G. Duarte de la Peña^b, A.M. Calderón de la Barca^d y J. Magaña-Gómez^{a,h,*}

^a Posgrado en Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México

^b Programa de Nutrición, Universidad Autónoma de Occidente, Culiacán, Sinaloa, México

^c Laboratorio de Diabetes y Comorbilidades, Centro de Investigación Aplicada a la Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México

^d Departamento de Nutrición, Centro de Investigación de Alimentación y Desarrollo A. C., Sonora, México

^e Laboratorio de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México

^f Facultad de Biología, Universidad Autónoma de Sinaloa, Sinaloa, México

^g Posgrado en Ciencias en Biomedicina Molecular, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México

^h Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México

Recibido el 9 de diciembre de 2024; aceptado el 11 de abril de 2025

Disponible en Internet el 11 de agosto de 2025

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Down;
Enfermedad celíaca;
HLA-DQ2;
HLA-DQ8;
IgA
antitransglutaminasa

Resumen

Introducción y objetivos: La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía detonada por la ingesta de gluten, con síntomas intra y extragastrointestinales. Los individuos con síndrome de Down (SD) tienen una mayor prevalencia de trastornos autoinmunes, incluida la EC. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la predisposición genética (haplotipos HLA) y los marcadores serológicos de EC en individuos con SD, en el noroeste de México.

Métodos: Se incluyó a 86 participantes con SD, de 3 a 64 años. Evaluamos los haplotipos HLA-DQ2 y DQ8 por PCR dúplex y síntomas relacionados, al igual que por anticuerpos antigliadina IgG e IgA y anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA por inmunoanálisis enzimático.

Resultados: La mayoría de los participantes eran portadores de alelos de riesgo, el 52.9% con HLA-DQ2 y el 45.9% con HLA-DQ8. Los anticuerpos antigliadina IgG fueron positivos en el 8.1% de los participantes. Comparativamente, el 6.9% dieron positivo para anticuerpos antigliadina

* Autor para correspondencia. Facultad de Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa. Av. Cedros y Calle Sauces SN, Fracc. Los Fresnos, Culiacán Rosales, Sinaloa, 80029, México. Teléfono +52 667 7535454

Correo electrónico: jmagana@uas.edu.mx (J. Magaña-Gómez).

<https://doi.org/10.1016/j.rgm.2025.04.009>

0375-0906/© 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

IgA y el 9.3% presentaron un índice positivo para anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA. Cuatro participantes (4.6%) presentaron haplotipos HLA-DQ2/DQ8 completos o parciales, índices positivos para anticuerpos IgA anti gliadina y antitransglutaminasa tisular relacionados con la EC. **Conclusiones:** El estudio reveló una predisposición genética casi completa a la autoinmunidad y un riesgo muy alto de EC en individuos con SD. Se recomiendan protocolos de diagnóstico mejorados y monitorización activa para el manejo de EC en esta población vulnerable.

© 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Down syndrome;
Celiac disease;
HLA-DQ2;
HLA-DQ8;
IgA
anti-transglutaminase

Genetic predisposition to celiac disease in persons with Down syndrome in Northwestern Mexico

Abstract

Introduction and aim: Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy triggered by ingested gluten, with intra- and extra-gastrointestinal symptoms. Individuals with Down syndrome (DS) have a higher prevalence of autoimmune disorders, including CD. This study aimed to evaluate genetic predisposition (HLA haplotypes) and serological markers of CD in individuals with DS, from Northwestern Mexico.

Methods: Eighty-six participants with DS, 3 to 64 years of age, were included in the study. We assessed HLA-DQ2 and DQ8 haplotypes by duplex PCR and related symptoms, as well as IgG and IgA anti-gliadin antibodies, and IgA anti-tissue transglutaminase antibodies by an enzymatic immunoassay.

Results: Most participants (98.8%) carried risk alleles, with 52.9% having HLA-DQ2 and 45.9% HLA-DQ8. IgG anti-gliadin antibodies were positive in 8.1% of participants. In comparison, 6.9% were positive for IgA anti-gliadin antibodies, and 9.3% had a positive index for IgA anti-tissue transglutaminase antibodies. Four participants (4.6%) presented full or partial HLA-DQ2/DQ8 haplotypes, positive indexes for IgA anti-gliadin, and anti-transglutaminase antibodies related to CD.

Conclusions: The study reveals an almost complete genetic predisposition to autoimmunity and a very high risk of CD in individuals with DS. Enhanced diagnostic protocols and ongoing monitoring are recommended to improve the management of CD in this vulnerable population.

© 2025 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

El síndrome de Down (SD), también conocido como trisomía 21, es un trastorno genético causado por la presencia de una copia extra, completa o parcial, del cromosoma 21 (Hsa21)¹. Ocurre globalmente aproximadamente en 1 de cada 1,000 nacimientos^{2,3}, y en México la tasa de incidencia es de 23 por cada 100,000 habitantes, lo cual la convierte en la principal causa de aneuploidía severa en neonatos⁴. El SD presenta un rango de características fenotípicas cognitivas y físicas, siendo las discapacidades motrices e intelectuales las más prominentes. También se asocia con un riesgo más elevado de dislipidemia, debido principalmente a niveles desfavorables de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos⁵. Adicionalmente, existe un riesgo elevado (tasas de incidencia de 1.2 a 94.7) para varias condiciones clínicas como diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad, enfermedades autoinmunes y renales, hipotiroidismo y enfermedad de Alzheimer^{6,7}.

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico autoinmune detonado por la ingesta de gluten, la proteína

principal en trigo, cebada y centeno, causando daño en la mucosa intestinal e induciendo malabsorción e inflamación crónica. Los síntomas gastrointestinales incluyen diarrea, dolor abdominal, náusea, vómito, distensión abdominal, pérdida de apetito, malabsorción de nutrientes y pérdida de peso no intencional⁸. Las manifestaciones extraintestinales incluyen estatura baja, fatiga, anemia por deficiencia de hierro y condiciones cardíacas, musculoesqueléticas y neurológicas^{9,10}. El reconocimiento de las manifestaciones clínicas de EC en individuos con SD puede ser un desafío, ya que estos síntomas se superponen o se confunden con los problemas típicos de salud asociados a SD¹¹.

La patogénesis de la EC involucra interacciones complejas entre factores alimentarios (como el consumo de gluten), predisposición genética (HLA-DQ2 y HLA-DQ8) y mecanismos autoinmunes (transglutaminasa tisular actuando como autoantígeno). El componente genético juega un papel significativo en la predisposición a EC, ya que los haplotipos HLA-DQ2 (DQA1*0501 y DQB1*0201) y HLA-DQ8 (DQA1*0301 y DQB1*030/3) se presentan en la superficie de células presentadoras de antígenos. Estos muestran una fuerte afinidad con

péptidos de gliadina deaminada, los cuales son procesados por la enzima transglutaminasa. Estos péptidos se presentan a las células T CD4+, llevando a la producción de anticuerpos contra las gliadinas y anticuerpos contra la transglutaminasa, comenzando una cascada inflamatoria^{12,13}.

Se estima que la prevalencia de EC afecta a entre el 0.5 y el 1.0% de la población general. En individuos con SD la prevalencia es más alta, entre el 4 y el 13%, con un riesgo entre seis y diez veces mayor, en comparación con poblaciones neurotípicas^{14,15}. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los individuos con SD y EC tienen dificultad para expresar sus síntomas, lo cual puede llevar a retrasar el diagnóstico o no realizarlo¹¹.

La detección temprana de EC en individuos con SD es crucial, ya que el diagnóstico oportuno y el tratamiento pueden evitar complicaciones de largo plazo, como desnutrición, osteoporosis, complicaciones hepáticas y neurológicas, linfomas y mayor susceptibilidad a otras enfermedades autoinmunes, mejorando así la calidad de vida de esta población vulnerable. Aunque la presencia de EC en SD está documentada en algunos países, en México se carece de datos relativos a esta condición. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue hacer un tamizaje de riesgo de EC en pacientes con SD en el noroeste de México, por medio de la detección de los haplotipos HLA-DQ2/DQ8 y marcadores séricos de EC.

Materiales y métodos

Diseño del estudio y población

Se realizó un estudio transversal observacional en individuos con SD del noroeste de México, reclutados por medio de muestreo de conveniencia, de agosto a diciembre de 2022. El estudio se apegó a los lineamientos STROBE para asegurar el rigor metodológico y la transparencia. El consentimiento informado fue obtenido de los padres o tutores de los participantes del estudio. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa. Todos los procedimientos del estudio se adherieron a la Declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores o estándares éticos comparables. Los tutores legales recibieron información sobre el objetivo del estudio y se obtuvo el consentimiento informado firmado. Los participantes fueron individuos de ambos sexos, de más de 2 años, con un diagnóstico citogenético de SD. Los criterios de exclusión fueron datos incompletos o muestras de sangre insuficientes para los análisis bioquímicos o genéticos. Se realizó una historia clínica de cada participante por medio de entrevistas con los padres o tutores, obteniendo edad, sexo y síntomas clínicos.

Medidas antropométricas

La evaluación antropométrica siguió los procedimientos de la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK, por sus siglas en inglés). El peso corporal fue medido utilizando una báscula Tanita HS-302 (Tanita Corporation of America, Inc, Arlington Heights, IL, EE.UU.), con los participantes usando ropa ligera. La altura se midió con el

estadiómetro SECA 213 (MFBIA; SECA, Hamburgo, Alemania). El índice de masa corporal (IMC) se calculó (peso en kilogramos/altura en metros al cuadrado) y se clasificó de acuerdo con Flores Arizmendi et al.¹⁶ para participantes menores de 20 años, considerando bajo peso por debajo del percentil 5 y obesidad en el percentil 95, o mayor. Para los mayores de 20 años la clasificación se basó en los puntos de corte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para bajo de peso ($\leq 18.5 \text{ kg/m}^2$), peso normal ($18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) y obesidad ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Perfil bioquímico

Se obtuvo una muestra de sangre periférica por medio de venopunción tras 12 horas de ayuno, utilizando tubos con gel separador tipo SST (sin anticoagulante) y en tubos con EDTA K2 (como anticoagulante). Las muestras fueron centrifugadas a $2,500 \times g$ por 10 min a 4°C para separar suero y plasma. Se midieron los niveles de hemoglobina utilizando un analizador de hematología automatizado (Beckman Coulter® LH 780, CA, EE.UU.) con base en el método de cianmetahemoglobina, siguiendo las instrucciones del fabricante. Los valores de hematocrito se determinaron utilizando el mismo equipo, con el método de microcentrifugado, calculando el porcentaje de células rojas totales en sangre. La glucosa en plasma fue medida utilizando equipos enzimáticos (HUMAN Diagnostics Worldwide; Wiesbaden, Alemania). La medición de HbA1c fue realizada por medio de cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC), utilizando un analizador de HbA1c certificado (Bio-Rad D-10® Hemoglobin Testing System, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EE.UU.) y los resultados se reportaron como porcentajes.

Genotipo de los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8

La extracción del ADN se realizó en tubos Eppendorf de 1.5-2 ml, comenzando con una mezcla de $300 \mu\text{l}$ de sangre periférica y $600 \mu\text{l}$ de buffer de lisis, incubando a 68°C por 5 min. A continuación de la centrifugación se agregó cloroformo para separar las fases. El supernadante fue tratado con CTAB 5% (Sigma-Aldrich, MO, EE.UU.) y agua inyectable, para ser centrifugado de nuevo. Se agregó cloruro de sodio y etanol frío y la mezcla fue centrifugada para obtener el pellet, el cual fue lavado con etanol al 70% y se dejó secar. Finalmente se suspendió en un buffer TE a 56°C y se cuantificó con un espectrofotómetro NanoDrop™ (Thermo Fisher Scientific, MA, EE.UU.).

Posterior a la extracción de ADN genómico se realizó el genotipo de los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 por medio de qPCR, utilizando SYBR Green Supermix (Bio-Rad, California, EE.UU.) con el ciclador térmico StepOnePlus (Applied Biosystems, California, EE.UU.). Se realizaron reacciones dúplex siguiendo a Aguayo-Patrón et al.¹⁷ para alelos del haplotipo HLA-DQ2 (DQA1*0501, sentido 5'-acgggtccctctgagcagta-3' y contrasentido 5'-agttggagcgtttaatcagac-3'; DQB1*0201, sentido 5'-gtgcgtcttgtagcagaag-3' y contrasentido 5'-gcaaggtcgtgcggagct-3') y el haplotipo HLA-DQ8 (DQA1*0301, sentido 5'-ttcactcgtcagctgaccat-3' y contrasentido 5'-caaattgcgggtcaaatcttct-3'; DQB1*0302/3, sentido 5'-gacggagcgcgtgcgtta-3' y contrasentido 5'-

caaatgctgggtcaaatcttct-3'), según Olearup y Fogdell¹⁸. Se utilizó beta-actina como control interno (sentido 5'-gcaagcaggagtgtacgag-3' y contrasentido 5'-gtcaccttcaccgttccagt-3'). Para descripción, el HLA-DQ2 fue exclusivo para los alelos DQA1*0501 y DQB1*0201, mientras que el haplotipo HLA-DQ8 fue exclusivo para DQA1*0301 y DQB1*0302. Estos alelos, al formar dímeros con una cadena diferente, fueron nombrados A1*0501, B1*0201, A1*0301 o B1*0302, respectivamente, como en Mejía-León et al.¹⁹.

El riesgo genético para EC fue acorde con lo reportado en una población del noroeste mexicano¹⁹. En el estudio de Mejía-León, el riesgo fue expresado como 1:N, donde N representa el número de individuos en quienes se encontró un caso positivo. Este valor fue calculado utilizando la frecuencia de cada perfil HLA-DQ en la población general, multiplicado por 100 y dividido en su frecuencia en pacientes.

Pruebas de anticuerpos en suero (IgG e IgA anti gliadina e IgA antitransglutaminasa)

Los anticuerpos anti gliadina IgG e IgA (no desamidados) fueron cuantificados en muestras de suero, al igual que los antitransglutaminasa IgA, utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), siguiendo el método descrito por Cabrera-Chávez et al.²⁰. Brevemente, las microplacas fueron cubiertas con gliadinas o transglutaminasa, y después bloqueadas con gelatina. Las muestras de suero fueron diluidas serialmente e incubadas en las placas, seguido de la adición de anticuerpos anti-IgG o anti IgA conjugados con HRP. Una vez que la reacción se desarrolló, fue detenida con H₂SO₄. Los resultados fueron el promedio de 4 diluciones en duplicado (8 lecturas de absorbencia total), medidos a 450 nm, utilizando el iMark Microplate Absorbance Reader (Bio-Rad, California, EE.UU.). El positivo fue definido como un índice > 1.0 de la razón de la absorbencia media de la muestra, dividida entre la media más dos desviaciones estándar de la absorbencia media, de todas las muestras de suero^{20,21}.

Análisis estadístico

La normalidad de los datos fue verificada utilizando histogramas y la prueba Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó estadística descriptiva para resumir las características antropométricas y clínicas de los participantes. Las variables continuas fueron reportadas como medias con desviaciones estándar y rangos, incluyendo edad, IMC, glucosa, HbA1c, hemoglobina y hematocrito. Las variables categóricas como sexo e índices positivos de marcadores serológicos (anticuerpos anti gliadina IgG e IgA y anticuerpos antitransglutaminasa tisular) fueron expresados como frecuencias e índices. La prevalencia de haplotipos HLA específicos (HLA-DQ2 y HLA-DQ8) también fue determinada. Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el programa STATA v.13 (Stata Corp, College Station, TX, EE.UU.). Los datos se reportaron como medias \pm desviaciones estándar o porcentajes (%).

Tabla 1 Características generales de los participantes

Características	Total (n = 86)
Edad (años)	13.4 \pm 9.9 (3-64)
Sexo	
Femenino	34 (41.8%)
Masculino	50 (58.2%)
IMC (kg/m ²)	21.9 \pm 6.3
Glucosa (mg/dl)	92.2 \pm 7.7
HbA1c (%)	5.0 \pm 0.4
Hemoglobina (g/dl)	14 \pm 1.2
Hematocrito (%)	40.6 \pm 4.4

HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes previo a su inclusión en el estudio. Para participantes menores de edad, se obtuvo el consentimiento informado de sus padres o tutores legales, asegurando la comprensión absoluta del acuerdo con los objetivos y procedimientos de la investigación. Los autores declaran que el presente estudio fue realizado siguiendo los protocolos aprobados por el Comité de Ética de la Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa, con código de registro CONBIOÉTICA-25-CEI-003-20181012, en adherencia a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki para la investigación con participantes humanos. Todos los datos fueron anónimos para asegurar la confidencialidad y la privacidad de los participantes sin incluir información personal identificable. El presente estudio cumplió estrictamente con todos los estándares legales y éticos aplicables para salvaguardar los derechos y la integridad de los individuos involucrados.

Resultados

Las características demográficas, antropométricas y clínicas de los 86 participantes con SD se muestran en la [tabla 1](#). De acuerdo con el IMC, el número medio de pacientes con SD estuvo dentro de un peso normal, y solo el 23.3% de ellos presentaron sobrepeso u obesidad. Los participantes tuvieron rangos normales de glucosa en ayuno y HbA1c, sin signos de diabetes, y no existieron datos consistentes con anemia.

Casi todos los participantes con SD (85/86) presentaron predisposición genética a EC, con al menos un alelo de los haplotipos HLA-DQ2/DQ8; 69 de ellos con un riesgo mayor a 1:63 ([tabla 2](#)). El haplotipo HLA-DQ2 fue el de mayor prevalencia, con el 52.3% de los participantes, seguido de HLA-DQ8, con el 45.3%. Veintitrés (26.7%) participantes presentaron los dos haplotipos (HLA-DQ2 y HLA-DQ8) y 31 participantes (36%) llevaban alelos formando dímeros con una cadena diferente (A1*0501, B1*0201, A1*0301 o B1*0302). Solo un individuo no llevaba alelos de riesgo.

Respecto a los marcadores serológicos para el diagnóstico de EC, 7 (8.1%) de los participantes presentaron índices positivos de anticuerpos anti gliadina IgG (anti-Gd), 6 (6.9%) dieron positivo para anticuerpos anti-Gd IgA y 8 (9.3%) dieron positivo para anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular (anti-TG).

Tabla 2 Alelos HLA y riesgo para enfermedad celiaca en la población del noroeste de México

Alelos HLA y haplotipos	Total (n = 86)	Riesgo de EC en población del noroeste mexicano ^a
DQ2 + DQ8	23 (26.7%)	1:6
DQ8 + B1*0201	7 (8.1%)	1:6
DQ8	5 (5.8%)	1:9
DQ2	2 (2.3%)	1:27
B1*0201 + B1*0302/3	2 (2.3%)	1:32
A1*0501 + A1*0301 or A1*0501 + B1*0302/3	10 (11.6%)	1:63
DQ2 + A1*0301	9 (10.5%)	1:27
DQ2 + B1*0302/3	11 (12.7%)	1:27
DQ8 + A1*0501	4 (4.7%)	1:123
B1*0201 + A1*0301	7 (8.1%)	1:294
A1*0301 or B1*0302/3	5 (5.8%)	1:294

^a Riesgo de EC en población del noroeste mexicano¹⁹.

Tabla 3 Características de los participantes con una alta probabilidad de enfermedad celiaca

Edad (años)	Sexo	Alelos HLA/haplotipos	Índices de pruebas serológicas ^a		Hallazgos
			IgA anti-Gd	IgA anti-TG	
14	F	A1*0501, A1*0301	1.22	1.22	Diarrea, constipación, náusea, distensión abdominal, gastritis, dolor abdominal, obesidad
24	M	DQ2 + DQ8	1.69	1.52	Hipotonía muscular
28	M	A1*0501 B1*0302/3	3.0	2.67	Hipotonía muscular
64	M	DQ2 + DQ8	1.76	2.96	Hipotonía muscular

anti-Gd: anti-gliadina; anti-TG: anti-transglutaminasa; F: femenino; M: masculino.

^a Todos los índices > 1.0 son positivos.

La [tabla 3](#) muestra a los participantes que presentaron coexistencia de haplotipos de riesgo, anticuerpos asociados con EC y signos y síntomas. El primer participante descrito en la tabla es un adolescente con diagnóstico de EC antes de su participación en el estudio y, de acuerdo con el reporte de sus padres, estaba con una dieta libre de gluten y presentaba síntomas gastrointestinales, incluida diarrea, constipación, náusea, gastritis, acidez, vómito, dolor abdominal y obesidad. Además, tres participantes adultos presentaron anticuerpos IgA anti-Gd y anti-TG y no reportaron síntomas gastrointestinales aparentes. De manera notable, dos de los cuatro individuos descritos en la tabla llevaban HLA-DQ2 y HLA-DQ8, el mayor riesgo para EC en la población del noroeste de México.

Discusión

Como se mencionó antes, los individuos con SD tienen una mayor susceptibilidad a diversas comorbilidades, especialmente enfermedades autoinmunes como la EC. Por lo tanto, los pacientes con SD han sido tamizados para EC en diferentes partes del mundo, resultando en una detección de EC en el 3.1 al 13%, en comparación con el 1% o menos en la población general^{15,22}. Sin embargo, este tamizaje es prácticamente inexistente en países latinoamericanos, excepto por 2-3 estudios en Brasil y Colombia^{15,23,24}. Hasta donde sabemos, no existen estudios publicados sobre población

mexicana con SD, y el tamizaje es importante para evaluar el riesgo y prevenir complicaciones que podrían comprometer la salud de estos pacientes.

Encontramos que el 4.6% de nuestra población con SD tenía riesgo potencial de EC, con base en riesgo genético y anticuerpos IgA específicos antigliadinas y antitransglutaminasa, en comparación con el 0.6% en la población mexicana general²⁵. Es importante señalar que todos los individuos con potencial EC en nuestro estudio llevaban el alelo DQA1*0501, el cual es un componente del haplotipo HLA-DQ2, con lo que destaca la fuerte asociación entre HLA-DQ2 y la susceptibilidad para EC en este grupo. Además, 2/4 individuos presentaron los dos haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8, lo cual sugiere que aunque los dos haplotipos contribuyen al riesgo genético, el HLA-DQ2 fue el de mayor prevalencia entre los individuos con riesgo potencial de EC. Esta observación está en línea con los hallazgos en niños colombianos con SD y EC, en quienes el HLA-DQ2 también predominó (3/5), en comparación con el HLA-DQ8 (2/5)²³.

Es notable que el riesgo genético fue extremadamente alto, con 85/86 de los participantes con SD presentando algún grado de riesgo genético y el 81% de ellos con un riesgo > 1:100.

La predisposición genética debida a la presencia de genes HLA clase II juega un papel significativo en la etiología de la EC²⁶. Las guías clínicas de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, por sus siglas en inglés) recomienda hacer el genotipo para

HLA-DQ2 y HLA-DQ8 para diagnosticar EC asintomática o su sospecha en niños, dado que la ausencia de estos alelos indica un riesgo muy bajo de EC^{27,28}. En nuestro estudio, el HLA-DQ2 fue el de mayor prevalencia (52.9%) y HLA-DQ8 se expresó en el 45.9% de los casos. HLA-DQ2 está presente en el 30-40% de las poblaciones, principalmente en Europa, y HLA-DQ8 es más común (20-25%) en Centro y Sudamérica^{23,29}.

Específicamente, el alelo DQA1*0501 del haplotipo HLA-DQ2 estuvo presente en 55/86 individuos con SD, en concurrencia con lo reportado para la población del noroeste mexicano. Nuestros participantes con SD presentaron una combinación particular de haplotipos, con una relación DQ2:DQ8 de 1.2:1. La población saludable de la región Noroeste es muy diferente de otras poblaciones mestizas de Latinoamérica, México incluido, principalmente por la menor frecuencia del alelo DQB1*0302¹⁹. Sin embargo, en la [tabla 2](#) se observa que la frecuencia de DQB1*0302 fue casi del doble en casos de EC en la mayoría de los participantes.

Los haplotipos de riesgo similar, HLA-DQ2 y DQ8, predisponen a diabetes tipo 1 (DT1)¹⁹. A pesar de que casi el 100% de nuestros participantes con SD presentaron los haplotipos o sus alelos, ninguno de ellos había desarrollado DT1, como se puede observar por los niveles normales de glucosa en ayuno y HbA1c en la [tabla 1](#).

Nuestra población de estudio presentó índices positivos de anticuerpos IgG anti-Gd, IgA anti-Gd e IgA anti-Tg, con el 8.1, el 6.9 y el 9.3%, respectivamente. Se han reportado resultados similares en Latinoamérica, con una prevalencia de 8.2% de niveles elevados de anticuerpos anti-TG IgA en niños con SD en Colombia²³ y un rango del 6.5 al 17.5% de niños y adolescentes con SD en Brasil¹⁵⁻²⁴.

En poblaciones europeas con SD, como Polonia, se reportan niveles elevados de anticuerpos IgA anti-TG e IgG anti-Gd con el 6.3 y el 9%, respectivamente³⁰. La prevalencia de anti-TG IgA en Irlanda es del 9.4%³¹, del 12.2% en Portugal y del 5.2% en los Países Bajos³². Los datos de la India son similares, con una prevalencia del 7%³³. Por otro lado, las poblaciones del Medio Oriente presentan porcentajes más elevados para individuos con niveles elevados de anti-Gd IgG e IgA, al igual que anti-TG IgA (57.7-79%, 23-32.1% y 9.6-15.4%, respectivamente)^{34,35}.

La EC está asociada con dificultades conductuales y emocionales³⁶, las cuales pueden ser exacerbadas en poblaciones vulnerables, como quienes tienen SD. La presencia de síntomas prominentemente neurológicos y síntomas gastrointestinales sutiles complica la identificación de EC. La literatura publicada indica que hasta una tercera parte o más de los pacientes con SD y EC no presentan síntomas característicos de EC^{11,36} debido a la variabilidad de manifestaciones clínicas, incluidos los síntomas gastro y extraintestinales, síntomas atípicos e incluso casos asintomáticos³⁷.

En nuestro estudio, uno de los cuatro (25%) pacientes con EC potencial presentaba varios síntomas gastrointestinales ([tabla 3](#)), destacando el iceberg representacional de EC en SD, donde la prevalencia es marcadamente más alta, en comparación con poblaciones euploides^{38,39}. Esta relación podría pasar desapercibida debido a la insidiosa y ocasionalmente silenciosa naturaleza de la EC. Dado el riesgo serológico y genético observado, es esencial que estos

pacientes se sometan a biopsia intestinal para confirmar el diagnóstico y asegurarse del manejo clínico adecuado.

La IgA anti-Tg es un predictor confiable de EC, como se demostró en un estudio con niños alemanes con anticuerpos anti-TG IgA detectados y haplotipos de riesgo, en quienes se confirmó EC por medio de biopsias de duodeno dos años más tarde⁴⁰. Los niveles elevados de anti-TG IgA han sido sugeridos también como reflejo posible de atrofia en las vellosidades del intestino delgado²⁹. Otro estudio que involucró a 14 centros especializados en EC en diferentes países evaluó adultos con sospecha de EC y encontró que anti-TG IgA era un predictor confiable de atrofia de vellosidad duodenal en el 98% de los casos. Sin embargo, se observaron discrepancias en la evaluación histológica de biopsias duodenales, señalando dificultades, incluso para especialistas en histología⁴¹.

Por otro lado, es importante considerar que anti-TG IgA puede ser positivo en pacientes con infecciones entéricas, como giardiasis y otros patógenos, al igual que en otras enfermedades⁴². Tuvimos ocho pacientes con anti-TG IgA positivos, pero cuatro dieron negativo para anticuerpos antigliadina. Debido a que la prevalencia de infecciones entéricas es común en nuestra población⁴³, es posible que nuestros casos presentaran infección.

El diagnóstico de EC en población SD es un reto significativo debido a factores de discapacidad intelectual, dificultades conductuales y la presentación atípica de la enfermedad. Esta complejidad, sumada a la necesidad de evaluaciones sistemáticas para su detección, lleva a una falta de diagnóstico o a un diagnóstico retrasado. Es necesario realizar tamizaje por medio de pruebas serológicas y hacer genotipos de haplotipo de riesgo para asegurar que la población con SD reciba el diagnóstico y el tratamiento adecuados.

En conclusión, el presente estudio muestra una alta predisposición genética a EC con un patrón de alelos HLA-DQ2/DQ8 o haplotipos típicos de la población del noroeste de México con esta enfermedad. Además, debido al alto riesgo de EC en la muestra de nuestro estudio, evidenciado en los anticuerpos serológicos IgA antigliadina y antitransglutaminasa tisular, junto con la presencia de los alelos HLA-DQ2 y HLA-DQ8, es necesario confirmarlo por medio de biopsias intestinales. También, en caso de confirmación de EC, la implementación oportuna de una dieta sin gluten es crucial para evitar complicaciones. Por lo tanto, es esencial para los individuos con SD el monitoreo constante de signos y síntomas de EC e intervenciones de diagnóstico temprano, para evitar otras comorbilidades, como malabsorción mineral y sus consecuencias, y especialmente linfoma intestinal asociado a EC no tratada.

Financiación

No se recibió financiamiento para la realización del presente estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, et al. Chromosome 21 and Down syndrome: From genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet.* 2004;5:725–38, <http://dx.doi.org/10.1038/nrg1448>.
2. Zhang Z, Stolrow HG, Christensen BC, et al. Down syndrome altered cell composition in blood brain, and buccal swab samples profiled by DNA-methylation-based cell-type deconvolution. *Cells.* 2023;12:1168, <http://dx.doi.org/10.3390/cells12081168>.
3. Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014. *Birth Defects Res.* 2019;111:1420–35, <http://dx.doi.org/10.1002/bdr2.1589>.
4. GBD 2019 Diseases Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396:1204–22, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
5. Gastelum Guerrero C, Chaidez Fernandez YL, Magana Ordorica D, et al. A systematic review and meta-analysis of serum lipid concentrations in people with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2024;68:553–63, <http://dx.doi.org/10.1111/jir.13128>.
6. Antonarakis SE, Skotko BG, Raffi MS, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:9, <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>.
7. Baksh RA, Pape SE, Chan LF, et al. Multiple morbidity across the lifespan in people with Down syndrome or intellectual disabilities: A population-based cohort study using electronic health records. *Lancet Public Health.* 2023;8:e453–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(23\)00057-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(23)00057-9).
8. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:3, <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>.
9. Jafari E, Soleymani N, Hamidi M, et al. Celiac disease: A review from genetic to treatment. *Iran Biomed J.* 2024;28:8–14, <http://dx.doi.org/10.61186/ibj.4028>.
10. Domsa EM, Berindan-Neagoe I, Para I, et al. Celiac disease: A multi-faceted medical condition. *J Physiol Pharmacol.* 2020;71, <http://dx.doi.org/10.26402/jpp.2020.1.01>.
11. Liu E, Wolter-Warmerdam K, Marmolejo J, et al. Routine screening for celiac disease in children with Down syndrome improves case finding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71:252–6, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002742>.
12. Levescot A, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Immunopathogenesis and environmental triggers in coeliac disease. *Gut.* 2022;71:2337–49, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326257>.
13. Iversen R, Sollid LM. The immunobiology and pathogenesis of celiac disease. *Annu Rev Pathol.* 2023;18:47–70, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634>.
14. Ferrari M, Stagi S. Autoimmunity and genetic syndromes: A focus on Down syndrome. *Genes (Basel).* 2021;12:268, <http://dx.doi.org/10.3390/genes12020268>.
15. Costa Gomes R, Cerqueira Maia J, Fernando Arrais R, et al. The celiac iceberg: From the clinical spectrum to serology and histopathology in children and adolescents with type1 diabetes mellitus and Down syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:178–85, <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2015.1079645>.
16. Flores Arizmendi KA, García de la Puente S, González Navarro M, et al. Growth charts for Mexican children with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2022;188:1170–83, <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.62637>.
17. Aguayo-Patrón S, Beltrán-Sauceda L, Calderón de la Barca AM. A population-wide applicable HLA-DQ2 and DQ8 genotyping using DNA from dried blood spots and duplex allele-specific qPCR amplification. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76:581–7, <http://dx.doi.org/10.1080/00365513.2016.1230773>.
18. Olearup O, Aldener A, Fogdell A. HLA-DQB1 and -DQA1 typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours. *Tissue Antigens.* 1993;41:119–34, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.1993.tb01991.x>.
19. Mejía-León ME, Ruiz-Dyck KM, Calderón de la Barca AM. HLA-DQ genetic risk gradient for type1 diabetes and celiac disease in north-western Mexico. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2015;80:135–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgm.2015.03.003>.
20. Cabrera-Chavez F, Rouzaud-Sandez O, Sotelo-Cruz N, et al. Bovine milk caseins and transglutaminase-treated cereal prolamins are differentially recognized by IgA of celiac disease patients according to their age. *J Agric Food Chem.* 2009;57:3754–9, <http://dx.doi.org/10.1021/jf802596g>.
21. Lagerqvist C, Ivarsson A, Juto P, et al. Screening for adult coeliac disease — which serological marker(s) to use? *J Intern Med.* 2001;250:241–8, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00891.x>.
22. Cerqueira RM, Rocha CM, Fernandes CD, et al. Celiac disease in Portuguese children and adults with Down syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:868–71, <http://dx.doi.org/10.1097/meg.0b013e3283328341>.
23. Velasco-Benítez CA, Moreno-Giraldo LJ. Celiac disease in children with Down syndrome. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90:589–97, <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v90i6.925>.
24. Nishihara RM, Kotze LM, Utiyama SR, et al. Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81:373–6, <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1381>.
25. Remes-Troche JM, Nunez-Alvares C, Uscanga-Dominguez LF. Celiac disease in Mexican population: An update. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:283–4, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.408>.
26. Zingone F, Bai JC, Cellier C, et al. Celiac disease-related conditions: Who to test? *Gastroenterology.* 2024;167:64–78, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2024.02.044>.
27. Aboulaghra S, Piancatelli D, Taghzouti K, et al. Meta-analysis and systematic review of HLA DQ2/DQ8 in adults with celiac disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24:1188, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24021188>.
28. Lavant EH, Agardh DJ, Nilsson A, et al. A new PCR-SSP method for HLA DR-DQ risk assessment for celiac disease. *Clin Chim Acta.* 2011;412:782–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2010.12.033>.
29. Prokic D, Djuricic S, Kitic I, et al. Assessment of diagnostic value of HLA-DQ2/DQ8 typing and anti-tissue transglutaminase antibodies as an alternative to duodenal biopsy in pediatric celiac disease. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.* 2023;151:427–32, <http://dx.doi.org/10.2298/sarh230113064p>.
30. Szaflarska-Popławska A, Soroczynska-Wrzeszcz A, Barg E, et al. Assessment of coeliac disease prevalence in patients with Down syndrome in Poland — a multi-centre study. *Prz Gastroenterol.* 2016;11:41–6, <http://dx.doi.org/10.5114/pg.2016.57794>.
31. Alsaffar M, Balfe J, McGrane F, et al. Coeliac disease in children with Down syndrome in Ireland. *Arch Dis Child.* 2019;104:200–1, <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2018-314846>.
32. Wouters J, Weijerman ME, van Furth AM, et al. Prospective human leukocyte antigen, endomysium immunoglobulin A antibodies, and transglutaminase antibodies testing for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2009;154:239–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.08.007>.

33. Bhat AS, Chaturvedi MK, Saini S, et al. Prevalence of celiac disease in Indian children with Down syndrome and its clinical and laboratory predictors. *Indian J Pediatr.* 2013;80:114–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-012-0838-1>.
34. AlRuwayly F, Kattan HA, AlMehaidib AM, et al. Prevalence of celiac disease in Saudi children with Down syndrome: A retrospective study. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2017;4:51–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpam.2016.12.002>.
35. Shamaly H, Hartman C, Pollack S, et al. Tissue transglutaminase antibodies are a useful serological marker for the diagnosis of celiac disease in patients with Down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:583–6, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3180320679>.
36. Fuca E, Costanzo F, Galassi P, et al. Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome: Behavioural, adaptive and sleep profiles. *J Intellect Disabil Res.* 2024;68:932–40, <http://dx.doi.org/10.1111/jir.13135>.
37. Ostermaier KK, Weaver AL, Myers SM, et al. Incidence of celiac disease in Down syndrome: A longitudinal population-based birth cohort study. *Clin Pediatr (Phila).* 2020;59:1086–91, <http://dx.doi.org/10.1177/0009922820941247>.
38. Megjorni 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.
39. Rodríguez Martínez A, Espín JA, González-Meneses A, et al. Perfil de la enfermedad celíaca en los pacientes con síndrome de Down. *Rev Med Int Sindr Down.* 2010;14:3–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S1138-2074\(10\)70065-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1138-2074(10)70065-8).
40. Lionetti E, Castellaneta S, Pulvirenti A, et al. Prevalence and natural history of potential celiac disease in at-family-risk infants prospectively investigated from birth. *J Pediatr.* 2012;161:908–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.008>.
41. Ciacci C, Bai JC, Holmes G, et al. Serum anti-tissue transglutaminase IgA and prediction of duodenal villous atrophy in adults with suspected coeliac disease without IgA deficiency (Bi.A.CeD): A multicentre, prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8:1005–14, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00205-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00205-4).
42. Hanevik K, Wik E, Langeland N, et al. Transient elevation of anti-transglutaminase and anti-endomysium antibodies in *Giardia* infection. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53:809–12, <http://dx.doi.org/10.1080/00365521.2018.1481522>.
43. Calderón de la Barca AM, Castillo-Fimbres RS, Mejía-León ME, et al. Enteric parasitic infection disturbs bacterial structure in Mexican children with autoantibodies for type 1 diabetes and/or celiac disease. *Gut Pathog.* 2020;12:37, <http://dx.doi.org/10.1186/s13099-020-00376-3>.