



Artículo original

Enfermedad Celiaca Y Su Asociación Con Los Alelos Hla-Dq2 Y Hla-Dq8 En Pacientes Atendidos En El Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá, Del Año 2012 Al 2015.

Celiac disease and its association with HLA - DQ2 and HLA - DQ8 In patients treated at the Hospital Complex Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panama, from year 2012 to 2015

* Bernal Joel, * Torrazza Euriko, ** Vernaza Alejandro, APMC ** Moscoso Juan.

*Servicio de Gastroenterología. Complejo Hospitalario Dr.A.A.M. Panamá. **Laboratorio de Trasplante. Complejo Hospitalario Dr. A.A.M. Panamá.

Palabras claves:
HLA, enfermedad celíaca,
alelo, gluten.

Keywords:
HLA, celiac disease, allele,
gluten.

Correspondencia a:
Dr. Joel Bernal Quiroz

Correo electrónico:
dr_joelbernal@hotmail.com

Resumen

Introducción: La enfermedad celíaca (EC) consiste en una intolerancia a las proteínas del gluten del trigo, del centeno y la cebada. La causa de la enfermedad es desconocida, pero existe una asociación del sistema HLA y la enfermedad celíaca. El alelo HLA-DQ2 está presente en el 90 al 95 % de la población con la enfermedad mientras que el alelo HLA-DQ8 se presenta en el 5 % restante.1 Método: Se ha realizado un estudio epidemiológico descriptivo, prospectivo, poblacional, donde se han incluido 45 pacientes con sospecha de enfermedad celíaca a los cuales se les realizó biopsia y marcadores serológicos. A partir del interrogatorio y la toma de muestra se realizó un análisis clínico y de asociación genética de estos pacientes. La determinación de los alelos HLA-DQ2 y DQ8 fue por la técnica molecular PCR-SSP (Olerup) en alta resolución. Resultados: 20 pacientes se confirmaron con enfermedad celíaca, 85% mujeres y 15% hombres.

El rango de edad predominante estuvo entre los 30 y 50 años. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico fueron dispepsia, diarrea crónica y distensión abdominal. La determinación de los alelos confirmó una expresión del 80% para HLA-DQ8 y 20% para HLA- DQ2. Conclusión: Se concluyó que a diferencia de otros estudios realizados en Europa y Norte América, los pacientes con enfermedad celíaca en Panamá expresan mayormente el alelo HLA-DQ8.

Abstract

Introduction: Celiac disease (CD) is an intolerance to gluten proteins in wheat, rye and barley. The cause of the disease is unknown, but there is an association of HLA system and celiac disease. The HLA-DQ2 allele is present in 90 to 95% of people with the disease while the HLA-DQ8 allele occurs in 5% in the rest [1]. Methods: We performed a descriptive epidemiological, prospective, population-based study. Where they are included 45 patients with suspected celiac disease that underwent biopsy and serological markers. From questioning, clinical and genetic association analysis of these patients is performed. The determination of the HLA-DQ2 and DQ8 alleles was by molecular PCR-SSP (Olerup) at high resolution. Results: 20 patients were confirmed with celiac disease, 85% female and 15% male.

The predominant age range was between 30 and 50 years. The most common symptoms at diagnosis were dyspepsia, chronic diarrhea and abdominal distension. The determination of the alleles confirmed expression of DQ8 80% and 20% expressed alleles DQ2. Conclusion: It was concluded that unlike other studies in Europe and North America, patients with celiac disease in Panama mostly express the HLA-DQ8 allele.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) afecta tanto a niños como a adultos y la relación mujer/varón es de 2:1. Está presente no sólo en Europa sino también en Oriente Medio, Asia, Sudamérica, Norte de África, y puede llegar a afectar hasta el 1% de la población en algunos países occidentales [2, 3, 4,5].

Para que se presente la enfermedad tiene que existir una expresión genética determinada. La expresión genética se da en el sistema HLA, en alelos específicos. Se ha establecido en múltiples estudios una prevalencia del 92-95% de los celíacos con HLA DQ2 y 5% expresando HLA DQ8 [6, 7,8].

Además de la susceptibilidad genética se debe presentar un agente agresor, como es la proteína vegetal conocida como gluten, la cual está presente en el trigo, cebada y centeno.

El contacto de la mucosa intestinal con el gluten conduce a la aparición de un daño en la mucosa cuyo espectro oscila desde casos en los que únicamente se aprecia un aumento de la población de linfocitos intraepiteliales (enteritis linfocítica) hasta formas avanzadas de atrofia vellositaria [9, 10,11].

Sus manifestaciones clínicas son muy variadas e incluso puede llegar a ser asintomática, constituyendo un reto para el sistema sanitario su detección precoz. Esto lleva al paciente a complicaciones graves entre más se demora su diagnóstico [12, 13,14]. Algunas de las complicaciones que el enfermo celíaco sin tratamiento puede presentar a medio y largo plazo son: hipoesplenismo, insuficiencia pancreática exocrina, osteoporosis, crisis celíaca, yeyunoileítis ulcerativa crónica, colitis microscópica, sobrecrecimiento bacteriano, linfoma no Hodgkin y carcinomas digestivos de faringe, esófago, estómago y recto [15, 16, 17,18].

Al realizar el diagnóstico se instaura una alimentación exenta de gluten. Lo que consigue, no sólo la normalización del estado de salud, sino también la recuperación de la calidad de vida de los pacientes [19,20].

No se han realizado estudios en Panamá sobre el perfil clínico de los pacientes que tienen enfermedad celiaca, además de su predisposición genética en nuestro medio. Por lo que se inició este estudio con el fin de conocer las manifestaciones más comunes en nuestro medio.

Este trabajo tiene como objetivo general: conocer la fuerza de asociación de los alelos HLA con la enfermedad celíaca en Panamá.

Objetivos específicos:

- Determinar la asociación del alelo HLA-DQ2 con la enfermedad celiaca en Panamá.
- Determinar la asociación del alelo HLA-DQ8 con la enfermedad celiaca en Panamá.
- Realizar un estudio descriptivo de la población celíaca en cuanto a datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: descriptivo, prospectivo y poblacional.
Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con serología positiva o/e histopatología presuntiva (marsh 2) de enfermedad celiaca.
- Consentimiento Informado de cada paciente

Criterio de exclusión

- Pacientes con serología negativa o/e histopatología no presuntiva.

Todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca en el Complejo Hospitalario del Seguro Social de la Ciudad de Panamá de Enero 2012 –Enero 2015.

Universo y tamaño de la muestra

Población

Se recogieron las variables estudiadas en todos los casos de enfermedad celiaca que ingresaron al Complejo Hospitalario del Seguro Social de la Ciudad de Panamá de enero 2012 a enero 2015.

Procedimiento para la recolección de datos

El servicio de gastroenterología cuenta con una base de datos de los pacientes con sospecha de enfermedad celiaca en los últimos años. Según los criterios previamente definidos se identificó a los pacientes que eran candidatos para el estudio. A los que cumplieron los criterios de inclusión se les llamó y citó en el servicio de gastroenterología. A cada paciente se le explicó el motivo del estudio previo a dar su consentimiento por escrito.

Tratamiento de las muestras de sangre para el estudio genético.

Fue realizado por el laboratorio de trasplante de nuestro hospital. El DNA se extrajo a partir de 5 ml de sangre periférica siguiendo el método de "Salting out". La identificación de los loci HLA-DQA y HLA-DQB se realizó mediante la técnica PCR-SSOP (Polymerase Chain Reaction – Sequence Specific Oligonucleotide Probe). Esta técnica comienza con la amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del segundo exón de los loci de interés, puesto que en ellos se concentra la variabilidad.

Tabla 1. Pacientes del estudio según grupo de edad. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá 2012 Al 2015

| Grupo de edad | Cantidad de pacientes | % |
|---------------|-----------------------|-----|
| Total | 20 | 100 |
| 18 - 39 años | 6 | 30 |
| 40 - 59 años | 8 | 40 |
| ≥ 60 años | 6 | 30 |

Tabla 2. Pacientes del estudio según manifestaciones clínicas y de laboratorios. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá 2012 Al 2015.

| Manifestaciones clínica | Cantidad de pacientes | % |
|-------------------------|-----------------------|-----|
| Total | 20 | 100 |
| Dispepsia | 20 | 100 |
| Dolor Abdominal | 15 | 75 |
| Diarrea crónica | 11 | 55 |
| Pérdida de peso | 10 | 50 |
| Cefalea | 7 | 35 |
| Neuropatías | 5 | 25 |
| Anemia | 6 | 30 |
| Hipertransaminasemia | 4 | 20 |

A continuación, mediante la técnica de DOT-BLOT, el producto amplificado se transfirió a una membrana de nylon, sobre la cual se llevo a cabo una hibridación con sondas oligonucleotídicas específicas para los diferentes alelos de estos loci. Estas sondas están marcadas con digoxigenina, lo que permite un revelado específico que llevo finalmente a la visualización de los alelos presentes en cada muestra.

Análisis de datos

Para el proceso de análisis de los datos se utilizó la base de Datos de Open Office donde se hizo un análisis descriptivo de los datos obtenidos por variables, con el SPSS. Los análisis se hicieron a través de estadísticas descriptivas, donde los resultados se expresaron de manera porcentual.

RESULTADOS

Se identificaron 20 pacientes con diagnostico confirmado de enfermedad celiaca, de los cuales 85% fueron del sexo femenino. El rango de edad predominante estuvo entre los 30 y 70 años, teniendo entre los grupos de edad similitud en la frecuencia de los casos, como se evidencia en la tabla No1.

Tabla 3. Pacientes del estudio según Predominio de HLA. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá 2012 al 2015.

| Sexo | Cantidad de pacientes | % |
|-------|-----------------------|-----|
| Total | 20 | 100 |
| DQ 2 | 4 | 20 |
| DQ 8 | 16 | 80 |

Los síntomas gastrointestinales más frecuentes al diagnóstico fueron dispepsia, dolor abdominal, diarrea crónica y distención abdominal, presentándose la dispepsia como síntoma principal en el 100% de los pacientes, seguidos por el dolor abdominal y la distención abdominal en más del 50 % de los pacientes y de los síntomas no gastrointestinales la pérdida de peso se presentó en el 50% de los pacientes, la cefalea en 35% y las neuropatías periféricas en 25% de los pacientes celiaco (Ver tabla No 2). De los datos clínicos de laboratorios se evidenció anemia leve en un 30% e hipertransaminasemia en 20% de los pacientes. La determinación de los alelos confirmó una expresión del 80% de DQ8 y 20% DQ2 (Ver tabla No 3).

DISCUSIÓN

El resultado obtenido en este estudio indica que el diagnóstico de la EC en la población panameña adulta es mayor en el grupo etario de 40 a 59 años (40 %) lo cual coincide con lo reportado por la literatura internacional en la cual se afirma que el diagnóstico de la enfermedad se realiza hacia la tercera y cuarta décadas de vida [6]. A pesar de esto, la EC se puede presentar en cualquier rango de edad.

En el caso de pacientes adultos, los síntomas clásicos suelen aparecer de forma aislada. Por la similitud de estos síntomas con los de otras enfermedades gastrointestinales, el diagnóstico se retrasa incluso hasta 10 años después de comenzados los primeros síntomas [5].

La EC, al igual que otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), presenta mayor incidencia en el sexo femenino y la relación con el sexo masculino es de 2:1, lo cual coincide con lo reportado en la bibliografía consultada que mostraba una relación F/M de 3:1 o 2:1 [6]. La relación F/M en el LES es 9:1. La causa de este comportamiento es desconocida, aunque algunos investigadores plantean que está relacionada con la liberación de hormonas [10].

Los síntomas clásicos como diarrea crónica, dolor abdominal o pérdida de peso, los cuales son característicos de un cuadro de malabsorción se presentaron en menor proporción que los síntomas de dispepsia lo cual puede

demorar el diagnóstico de enfermedad celiaca.

De las manifestaciones extra intestinales la cefalea, neuropatía periférica y la anemia son de las más comunes en pacientes celíacos a nivel mundial, llegando a presentarse en casi 50% de los pacientes celíacos, lo cual se correlaciona con los resultados de nuestro estudio, aunque en menor porcentaje.²¹ Con respecto a la hipertransaminasemia esta se presenta en 6% de los pacientes celíacos según algunos estudio, a diferencia de nuestro estudio donde se presentó en 20% de los pacientes celíacos [21]. Tendríamos que correlacionar dicho dato con una población más grande de pacientes. La EC se da casi exclusivamente en pacientes que expresan moléculas MHC clase II HLA-DQ2 y HLA-DQ8. De los cuales el DQ2 se presenta en 92-95% y el DQ8 en 5% según estudios realizados en Europa y Norteamérica. [7,8].

En nuestro estudio se evidenció una mayor prevalencia de HLA-DQ8, llegando a expresarse en 80% de los paciente celíacos, lo cual se compara a estudios realizado en México, El Salvador y Costa Rica [22,23]. El valor pronóstico o clínico de la expresión de dichos alelos aún no se ha establecido.

CONCLUSIONES

Como conclusión de los resultados obtenidos podemos decir, según nuestro estudio, que:

- [1] Este estudio ha permitido determinar la fuerza de asociación de los alelos HLA-DQ8 con la enfermedad celíaca, que afecta en mayor frecuencia a individuos del sexo femenino.
- [2] A diferencia de otros estudios realizados en Europa y Norte América, los pacientes con enfermedad celiaca en Panamá expresan mayormente el alelo HLA-DQ8.
- [3] La población celíaca de nuestra área se ajusta a las características epidemiológicas, clínicas, serológicas, histológicas y genóticas de las principales series descritas en la literatura de Latinoamérica.
- [4] De los síntomas gastrointestinales la dispepsia es uno de los principales, la cual puede enmascarar el diagnóstico de Enfermedad Celiaca.
- [5] Deben realizarse más estudios de pesquisa de Enfermedad Celíaca, en pacientes con signo-sintomatología atípica, para mejorar la tasa diagnóstica de dicha enfermedad.

RECOMENDACIONES

Se recomienda fortalecer la especificidad y la sensibilidad del diagnóstico serológico con la inclusión de pruebas que detecten otros anticuerpos como: anti-antiendomiso y anti-PDG, y aumentar el tamaño de las muestras.

REFERENCIAS

- [1] Caillat-Zucman S. Molecular mechanisms of HLA association with autoimmune diseases. *Tissue Antigens*. 2008; 73(1):1-8.
- [2] Guandalini S, Setty M. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 707-12.
- [3] Mahadev S, Green P. Celiac Disease: A challenge for all physicians. *Gastroenterology & Hepatology* 2011; 7: 554-56.
- [4] Greco L, Timpone L, Abkari A, et al. Burden of celiac disease in the Mediterranean area. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4971-78.
- [5] World Gastroenterology Organization (WGO-OMGE). WGO-OMGE practice guideline: Celiac Disease. 2011; 18p.
- [6] Freeman H, Chopra A. Recent advance in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2259-72.
- [7] Muhammed H, Von Blomberg E, et al Accuracy of serology test and HLA-DQ typing for diagnosing celiac diseases. *Annal of internal Medicine* 2007, 147: number 5
- [8] Gonas F, Timothy R. et al. Diagnosis and management of adult coeliac diseases guideline from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014
- [9] Kurien M, Evans KE, Hopper AD, et al. Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site? *Gastrointestinal Endosc* 2012; 75:1190-1196.
- [10] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-160.
- [11] Ravelli A, Villanacci V. Tricks of the trade: how to avoid histological pitfalls in celiac disease. *Pathol Res Pract* 2012; 208:197-202.
- [12] Fernandez A, Gonzalez L. Coeliac disease: clinical features in adult population. *Rev Esp Dig* 2010; 8: 466-71.
- [13] Asamoah V, Von R. The many faces of Celiac Disease. *Gastroenterology & Hepatology* 2011; 7: 549-54.
- [14] Aggawal S, Lebwahl. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk population. *Ther Adv Gastroenterol* 2012; 5: 37-47.
- [15] Rubio A, Kyle et al. Increased prevalence and mor-

- tality in undiagnosed Celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 88-93.
- [16] Vera A, Frisancho O. Enfermedad celiaca y obstrucción intestinal por Linfoma de Células T. *Rev Gastroenterol Perú* 2011; 278-81.
- [17] Tagle M, Nolte C. Coexistencia de Enfermedad Celiaca y Hepatitis Autoinmune. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev. Gastroenterol Perú* 2006; 26: 80-83.
- [18] Reza M, Rostami M. Liver complications in celiac disease. *Hepat Mon* 2011; 11:333-41.
- [19] Parakkal D, Du H, Semer R, et al. Do gastroenterologists adhere to diagnostic and treatment guidelines for celiac disease? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: e12–e20.
- [20] Nelsen D. Gluten-sensitive enteropathy (Celiac Disease) More common than you think. *American Family Physician* 2002; 66: 2259-66.
- [21] Pinto- Sanchez, Premysl B. extraintestinal manifestations of celiac disease. *Dig. Diseases* 2015; 33: 147-154.
- [22] Cromeyer M. Saldivar K La enfermedad celíaca en El Salvador. *Omnia Science monograph* 2013.
- [23] Suarez M. Solano M. Prevalencia de los haplotipos DQ2 y DQ8 en pacientes referidos al CIHATA por estudio de enfermedad celiaca en los años 2013-2015. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica* 2015 volumen 9, Núm. 2.