



# Prevalencia de los Haplotipos de HLA- DQ2 y HLA- DQ8, en pacientes adultos de la Caja de Seguro Social en la República de Panamá.

*Prevalence of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 Haplotypes in adult patients of the Caja de Seguro Social in the Republic of Panama.*

De Gracia Muñoz, Lydier Nicole \*; Alvedas, Madelane †; Aguilar, Melissa †; Sotillo, Luis ‡; Samudio, Aneth ‡

\* Magister en Biología Molecular, Tecnóloga Médica del Instituto de Genética Médica y Genómica de la Caja de Seguro Social. Correo electrónico: lync4@gmail.com

† Licenciada en Tecnología Médica, Universidad de Panamá.

‡ Médico Especialista en Genética en el Instituto de Genética Médica y Genómica de la Caja de Seguro Social.

## RESUMEN

**Antecedentes:** la enfermedad celíaca es una enfermedad inflamatoria del intestino delgado, crónica y autoinmune, cuyo desencadenante ambiental es el gluten. La predisposición genética está dada por los haplotipos de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) HLA- DQ2 y/o HLA- DQ8 presentes en aproximadamente el 30 % de la población, pero solo un 1 %, desarrolla la enfermedad. Su prevalencia es mayor en países occidentales y es muy común que se presente en pacientes con diabetes tipo 1, síndrome de Down, entre otros.

**Objetivo:** conocer la prevalencia actual de los haplotipos HLA- DQ2 y HLA-DQ8 en pacientes adultos.

**Métodos:** estudio descriptivo, observacional y transversal, en pacientes atendidos en la Caja de Seguro Social. Se sometieron a una extracción de ADN utilizando el DNeasy Blood kit (Qiagen) por Qiacube y una detección simultánea con la técnica de PCR en tiempo final con hibridación en tira.

**Resultados:** se analizaron 72 pacientes. Se encontró más prevalente el HLA- DQ2 (55 %) y el HLA- DQ8 resultó con un 45.3 %.

**Conclusión:** el haplotipo HLA- DQ2 fue el más prevalente en nuestro estudio; sin embargo, el riesgo de desarrollo de la enfermedad celíaca se encuentra entre moderado y alto, considerándose que pudiera ser un factor de riesgo futuro.

**Palabras clave:** enfermedad celíaca, prevalencia, haplotipos, genotipo.

## ABSTRACT

**Background:** Celiac disease is a chronic, autoimmune, inflammatory disorder of the small intestine, triggered by gluten. Genetic predisposition is determined by human leukocyte antigen (HLA) haplotypes, specifically HLA-DQ2 and/or HLA-DQ8, which are present in approximately 30 % of the population; however, only about 1 % develop the disease. Its prevalence is higher in Western countries and it is frequently observed in patients with type 1 diabetes, Down syndrome, among others.

**Objective:** To determine the current prevalence of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes in adult patients.

**Methods:** A descriptive, observational, cross-sectional study was conducted in patients attending the Caja de Seguro Social. DNA was extracted using the DNeasy Blood kit (Qiagen) by Qiacube, and simultaneous detection was performed through end-point PCR with strip hybridization.

**Results:** A total of 72 patients were analyzed. Based on the results, HLA-DQ2 was the most prevalent (55 %), while HLA-DQ8 was detected in 45.3 %.

**Conclusion:** Our findings demonstrate that the HLA-DQ2 haplotype was the most prevalent in this study. However, the overall risk remains moderate to high for the development of celiac disease, suggesting that it may represent a potential future risk factor.

**Keywords:** celiac disease, prevalence, haplotypes, genotype.

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Celíaca (EC) o celiacía es una enfermedad crónica, una enteropatía inmunológica del intestino delgado, causada por la intolerancia permanente al gluten, produciendo una lesión de la mucosa intestinal característica, con la consecuente malabsorción de nutrientes, en individuos genéticamente predispuestos.<sup>1,2</sup>

El gluten es una proteína insoluble en agua presente en el trigo, el centeno y la cebada, así como en la avena por contaminación cruzada. En los últimos años se ha incrementado la producción y consumo de productos que contienen gluten, y este ha sufrido en el camino procesos de modificación genética que le han atribuido cualidades inmunogénicas que podrían sustentar el aumento de la prevalencia de la enfermedad alrededor del mundo.<sup>3</sup>

La mayoría de los casos de EC pasan desapercibidos por tener sintomatología en común con otras enfermedades gastrointestinales y por el desconocimiento de la enfermedad.<sup>3</sup> Entre más retraso haya en el diagnóstico, los daños al organismo irán empeorando.

Actualmente, es considerada una enfermedad frecuente que puede manifestarse a cualquier edad y afectar a muchos órganos.<sup>4</sup> Estudios poblacionales han demostrado que los haplotipos HLA- DQ2 y/o HLA-DQ8 son un factor determinante del riesgo de enfermedad. Se estima que contribuyen al menos en un 40 % al riesgo hereditario de EC.<sup>5</sup> También, se ha descrito que parece ser más frecuente en pacientes que padecen enfermedades autoinmunes y genéticas que en personas sanas.<sup>6</sup>

En Panamá son pocos los estudios sobre la EC y, además, no se cuentan con estadísticas que reflejen el aproximado de celíacos en nuestro país. A esto se debe sumar los casos que aún no han sido diagnosticados. Es por esto que el objetivo de este estudio es conocer la prevalencia actual de los haplotipos de HLA- DQ2 y HLA- DQ8, en

los pacientes adultos que se atienden en la Caja de Seguro Social de la República de Panamá.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal, en pacientes atendidos en el Instituto de Genética Médica y Genómica de la Caja de Seguro Social de ciudad de Panamá que cumplieron con los criterios de inclusión. El estudio fue evaluado, aprobado y registrado por el Comité de Bioética en Investigación de The Panamá Clinic con el número CBI-TPC-021-2023-Exención de la revisión ética.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, atendidos en consultas externas de gastroenterología y genética de la Caja de Seguro Social. Se excluyeron pacientes con inmunosupresión primaria o adquirida o por cualquier otra causa; proceso infeccioso agudo; pacientes oncológicos; pacientes con cualquier condición que impidiera la comprensión del estudio (enfermedad neurológica, psiquiátrica o por barreras de idioma); y pacientes con diagnóstico previo de EC con o sin tratamiento. Se verifica en la base de datos las variables edad, sexo y condiciones de riesgo de desarrollar la EC en la población estudiada.

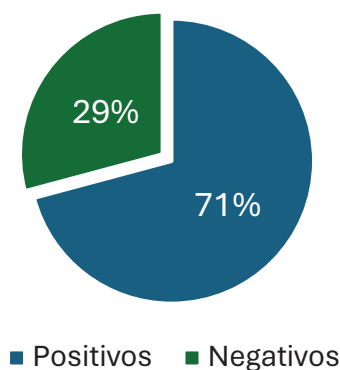
Para la extracción de ADN, se utilizó sangre total extraída con EDTA, utilizando el DNeasy Blood kit (Qiagen) por Qiacube, según instrucciones del fabricante. Para la identificación de los Haplotipos HLA- DQ2 y HLA- DQ8 se realizó la amplificación simultánea de un fragmento del gen de la  $\beta$ -globina, y de los exones 2 de HLA-DQA1, HLA-DQB1 y HLA-DRB1, respectivamente. Se utilizó PCR en tiempo final donde se produce la unión específica de los fragmentos de ADN amplificados durante la PCR a una serie de sondas unidas covalentemente a una membrana de nylon. Cada membrana incluye las siguientes sondas: 11 sondas para los diferentes grupos de alelos HLA detectados con el test, una sonda para el fragmento de la  $\beta$ -globina y una sonda control del revelado.<sup>7-9</sup>

Se realizó análisis estadístico descriptivo. Se calcularon media o mediana con su valor de dispersión para las variables cuantitativas, y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas.<sup>10</sup>

## RESULTADOS

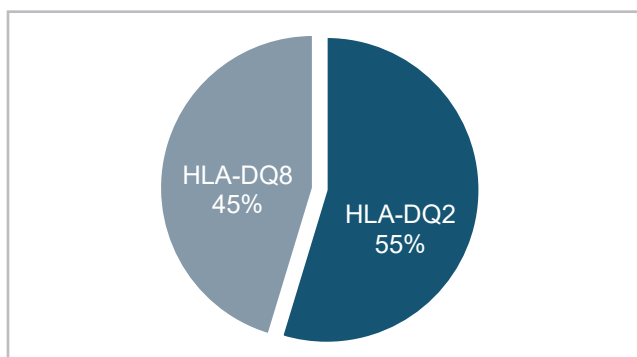
Se analizaron muestras de 72 pacientes sin diagnóstico previo de EC. La frecuencia de los haplotipos en los pacientes adultos estudiados fue de 71.0 % (Ver Figura 1).

**Figura 1**  
Prevalencia de Positividad de los haplotipos en la población estudiada



De esta población, expresaron positividad del fenotipo HLA- DQ2 cis el 12.5 % (8/72); HLA- DQ2 trans Hp1 resultó positivo en el 20.3 % (13/72); HLA- DQ2 trans Hp2 obtuvo el 21.9 % (14/72). Es decir, el 55.0 % corresponde al haplotipo HLA- DQ2; mientras que el HLA- DQ8 resultó positivo en el 45.3 % (Ver Figura 2). En la prueba de Q de Cochran, se determinó que, efectivamente, existe una diferencia de proporción en la positividad de los fenotipos en la población estudiada ( $p=0.001$ ).

**Figura 2**  
Prevalencia de los Haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 en la población positiva



Adicional, se utilizó la prueba de McNemar para comparar las diferencias de proporción de los fenotipos en grupo de dos lo cual arrojó que los fenotipos HLA- DQ2 cis, HLA- DQ2 trans/Hp1 y HLA- DQ2 trans/Hp2, estadísticamente hablando, son similares con respecto a la proporción en la que se presentan en nuestra muestra. Por otro lado, el fenotipo HLA- DQ8 resultó diferente a HLA- DQ2 cis ( $p < .0001$ ), a HLA- DQ2 trans/Hp1 ( $p=0.0094$ ) y a HLA- DQ2 trans/Hp2 ( $p=0.0090$ ), en cuanto a la frecuencia con la que se dan casos positivos en nuestra población de estudio.

El 83.3 % fueron del sexo femenino, un 37.5% para el haplotipo HLA- DQ2 según el sexo femenino, con mayor prevalencia en comparación con el Haplotipo HLA- DQ8. En cambio, con la positividad del sexo masculino se encontró con 9.8 % para el Haplotipo HLA- DQ2; sin embargo, con la prueba exacta de Fisher se evidenció que no existe asociación entre la expresión del fenotipo y el sexo ( $p=1.0000$ ).

La mediana de edad fue de 40.5 años y una desviación estándar de  $\pm 13.4$  años, con una distribución de 59.7 % de individuos pertenecientes al intervalo de 31 a 50 años, 27.8 % con edad de 18 a 30 años y 12.5 % mayores de 50 años.

Los pacientes con el haplotipo de HLA- DQ2 pertenecían mayormente a la población con un rango de edad entre los 31 a 50 años. Con la prueba G de razón de verosimilitud se demostró que no existe asociación entre la proporción de casos positivos para el fenotipo y el rango de edad.

## DISCUSIÓN

Es bien sabido que la detección de haplotipos HLA- DQ2 y HLA- DQ8 por sí sola no es una prueba diagnóstica para la EC, incluso, hay artículos que consideran que no es necesaria su ejecución por ser genes comunes en la población; sin embargo, esta prueba tiene un valor predictivo negativo y es altamente excluyente de la EC. Además, estudios como el de Gudeta et al, resaltan la importancia de conocer el haplotipo del paciente asociado al riesgo de desarrollar la enfermedad.<sup>11</sup>

La prevalencia de los haplotipos en los pacientes adultos estudiados fue de 71.0 %, lo que indica un alto porcentaje de predisposición genética en la población de estudio. De ese alto porcentaje de prevalencia, el 55.0 % correspondió al haplotipo HLA- DQ2. En contraste, un estudio en Brasil sugiere que aproximadamente el 90-95 % de los pacientes celíacos portan HLA- DQ2 y el resto HLA-

DQ8.<sup>12</sup> En otro estudio realizado en población europea, el 90 % de los pacientes celíacos portaban el heterómero HLA- DQ2 mientras que al resto portaban HLA- DQ8.<sup>13</sup> Por otra parte, estudios en Costa Rica reportan una prevalencia mayor de HLA- DQ8.<sup>14</sup> Cabe destacar que a diferencia de esos estudios, en el nuestro los pacientes acudieron sin tener consignada la sospecha de EC.

No se pudo corroborar ya que en la base de datos no estaba contemplado si el paciente tenía diagnóstico de EC o si solo era un paciente sospechoso en cuánto pertenecía a grupos de riesgo; pero todos los pacientes fueron referidos al Instituto de Genética Médica y Genómica por presentar manifestaciones clínicas muy sugerentes de la EC. No debemos perder de vista que dichos síntomas pueden ser confundidos con los de síndrome de intestino irritable. Se recomienda incluir en la base de datos información demográfica adicional, tales como antecedentes familiares, origen étnico, entre otros, de manera, que se puedan hacer estimaciones más específicas sobre la prevalencia de la enfermedad o el riesgo genético en nuestra población.

## AGRADECIMIENTOS

Al laboratorio, al Instituto de Genética y Genómica y la Caja de Seguro Social por su apoyo técnico en la realización de las mediciones de laboratorios.

## REFERENCIAS

1. Chanis Águila R. Características clínicas y demográficas de la enfermedad celíaca en Panamá. *Pediatr Panamá*. 2021;50:5-12.
2. Rojas Vargas C. Enfermedad celíaca: una enfermedad autoinmune. *Rev Médica Sinerg*. 2021;6.
3. Suárez Correa J, López Barreto JC, Mejía Cardona AF, Paredes Fernández AJ. Enfermedad celíaca: un reto diagnóstico en Colombia. *Repert Med Cir*. 2022;31:123-32.
4. Sierra M, Hernanz N, Gala I, Alonso L. Celiac disease. *Med*. 2020;13:9-15.

5. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48:1-18.
6. Aboulaghras S, Piancatelli D, Taghzouti K, Balahbib A, Alshahrani MM, Al Awadh AA, et al. Meta-analysis and systematic review of HLA DQ2/DQ8 in adults with celiac disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24.
7. Operon S.A. Instrucciones kit diagnóstico enfermedad celíaca [Internet]. Zaragoza: OPERON; 2023 [citado 2023 Sep 1]. Disponible en: [https://operondx.com/wp-content/uploads/pdf/instrucciones/09051008\\_CD\\_web.pdf](https://operondx.com/wp-content/uploads/pdf/instrucciones/09051008_CD_web.pdf)
8. Martínez-Ojinaga E, et al. HLA-DQ distribution and risk assessment of celiac disease in center Spain. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110:421-6.
9. Tye-Din JA, et al. Appropriate clinical use of human leukocyte antigen typing for coeliac disease: an Australasian perspective. *Intern Med J*. 2015;45:441-50.
10. Pita Fernández S, Pértiga Díaz S. Asociación de variables cualitativas: test Chi cuadrado. *Cadernos Aten Primaria*. 2004.
11. Gudeta AN, Ramelius A, Balcha TT, Girma A, Ilonen J, Agardh D. Distribution of HLA-DQ risk genotypes for celiac disease in Ethiopian children. *HLA*. 2020;96:681-7. doi:10.1111/tan.14119
12. Almeida FC, Gandolfi L, Costa KN, Picanço MRA, Almeida LM. Frequency of HLA-DQ susceptibility genotypes for celiac disease in Brazilian newborns. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6:779-84.
13. Almeida LM, Gandolfi L, Pratesi R, Harumi Uenishi R, Coutinho de Almeida F, Selleski N. Presence of DQ2.2 associated with DQ2.5 increases the risk for celiac disease. *Autoimmune Dis*. 2016;2016:1-6.
14. Suárez Sánchez MJ, Solano Vargas M, Zuñiga Montero M, Salazar Sánchez L. Prevalencia de los haplotipos DQ2 y DQ8 en pacientes referidos al CIHATA por estudio de enfermedad celíaca en los años 2013-2015. Costa Rica: s.n.; 2015.