



Píldora: La genética en el diagnóstico diferencial de la Enfermedad Celiaca (EC)

Autor: José A. Garrote Adrados

Área de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

Lab. Genética Molecular. Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

La Enfermedad Celíaca (EC), genéticamente, se encuadra dentro las llamadas enfermedades de herencia compleja o poligénicas, en las cuales lo que se hereda es la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad. Mediante estudio de ligamiento y de asociación de genoma completo (GWAS) se han determinado una gran cantidad de regiones génicas y de genes implicados en la susceptibilidad a la EC, pero con excepción de la región del HLA (CELIAC1, en cromosoma 6), son genes de baja penetrancia y en ocasiones variantes de aparición étnica o local, y que no se replican en todas las poblaciones. Sin embargo, en la región del HLA se asiente el 40% de la heredabilidad de la EC, en concreto en los genes HLA-DQA1 y DQB1. En determinados alelos de estos dos genes, que se heredan formado un bloque (haplotipo), asiente esta susceptibilidad, y además se ha demostrado su implicación patogénica, al participar en la presentación de los péptidos inmunogénicos del gluten y en la pérdida de tolerancia por ese complejo proteico (Diapositiva 2).

Por lo tanto, sólo las variantes alélicas de los genes del HLA-DQ son comunes a todos los enfermos celíacos y presentan valor clínico. Los alelos asociados a la susceptibilidad para la EC son el DQA1*05, el DQB1*02 (que codifican para la molécula DQ2 en CIS o en TRANS) o el DQA1*03 y DQB1*03:02 (que codifican para el DQ8). Sin embargo, la positividad por estos marcadores genéticos no diagnostica la enfermedad, sólo su ausencia permite descartarla con un alto grado



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

de certeza: los marcadores de riesgo de EC presentan un alto valor predictivo negativo (Diapositiva 3).

Su indicación clínica está asociada al apoyo diagnóstico en caso de casos difíciles o atípicos (ver diapositiva 3), debiéndose valorar siempre junto con el resto de la presentación clínica y de hallazgos de laboratorio (bioquímicos, serológicos e histopatológicos):

- Hallazgos histológicos o serológicos dudosos
- "EC latente": EmA/tTG+ con biopsia normal
- DSG sin biopsia previa.
- Exclusión de EC: Síntomas con biopsia y serología normales.
- Seleccionar individuos de "alto riesgo" entre familiares o enfermedades asociadas.

Por otra parte, la combinación de estos alelos de riesgo entre sí, y con otros alelos que no comportan riesgo, generan una serie de genotipos a los que es posible atribuir un determinado riesgo de que el portador desarrolle la enfermedad (Ver diapositiva 6). En general el alelo que más riesgo proporciona es el DQB1*02, mientras que el alelo DQA1*05 apenas confiere riesgo cuando no está asociado al DQB1*02. Hay que señalar que el alelo DQA1*03 por sí solo (separado del DQB1*03:02) no comporta ningún riesgo. Los genotipos se pueden clasificar en cuatro grupos de riesgo: Muy Alto, Alto, Moderado y Bajo. Los genotipos de riesgo alto y muy alto son aquellos con un riesgo mayor que el poblacional (1:100). Los genotipos de riesgo moderado presentan cifras menores del riesgo poblacional. En los genotipos de riesgo bajo (portadores del alelo DQA1*05 en homocigosis o en heterocigosis, pero sin otro alelo de riesgo), no se puede descartar la enfermedad, pero la probabilidad es muy baja.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

Una de las principales dificultades que se encuentran en la interpretación de los resultados de la genética de la EC es la complejidad de las nomenclaturas asociada al HLA, que resulta en ocasiones confusas, junto con el desconocimiento de la terminología genética.

En la diapositiva 4 se proporcionan unas definiciones básicas de conceptos asociados a la genética del HLA.

Dentro de la nomenclatura del HLA, fundamentalmente, hay que distinguir si nos estamos refiriendo a especificidades serológicas y moléculas proteicas (DQ2, DQ β 2 α 5, DQ2.5), o bien a genes (usando la nomenclatura serológica extendida para nombrar haplotipos de una forma sucinta: DQ2.5 como equivalente de DQA1*05:01-DQB1*02:01). (Diapositiva 5)

Siendo conscientes de estas dificultades de interpretación, en el año 2012, la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC), publicó unas recomendaciones para la redacción de informes de laboratorio relacionados con los marcadores de riesgo de EC (Ver diapositiva 7).

Bibliografía

1. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.
2. Ruiz-Ortiz E, Montraveta M, Cabré E, Herrero-Mata MJ, Pujol-Borrell R, Palou E, et al. HLA-DQ2/DQ8 and *HLA-DQB1*02* homozygosity typing by real-time polymerase chain reaction for the assessment of celiac disease genetic risk: evaluation of a Spanish celiac population: HLA-DQ2/DQ8 real-time PCR typing. *Tissue Antigens*. diciembre de 2014;84(6):545-53.
3. Martínez-Ojinaga E, Molina M, Polanco I, Urcelay E, Núñez C, Martínez-Ojinaga E, et al. HLA-DQ distribution and risk assessment of celiac disease in a Spanish center. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2018;110(7):421-6.
4. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G, et al. HLA- DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol*. enero de 2009;70(1):55-9.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO

GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA

5. Piccini B, Vascotto M, Serracca L, Luddi A, Margollicci MA, Balestri P, et al. HLA-DQ typing in the diagnostic algorithm of celiac disease. Rev Esp Enfermedades Dig. mayo de 2012;104(5):248-54.
6. Núñez C, Garrote JA, Arranz E, Bilbao JR, Fernández Bañares F, Jiménez J, Perucho T, Ruiz Casares E, Sánchez-Valverde F, Serrano JI. Recommendations to report and interpret HLA genetic findings in coeliac disease. Rev Esp Enferm Dig. 2018 Jul;110(7):458-461.
7. <http://hla.alleles.org/nomenclature/naming.html>
8. <https://www.gastroenterologyadvisor.com/ceeliac-disease/guidelines-when-performing-hla-testing-for-ceeliac-disease/>