

## Alta frecuencia de DQ8 en la población celíaca de la provincia del Chaco, Argentina

Patricia María F Motta,<sup>1</sup> María A López,<sup>1</sup> Karina Marinic,<sup>1</sup> Santiago O Picón,<sup>2</sup> Mariana G Stafuza,<sup>3</sup> Alicia Habegger de Sorrentino

<sup>1</sup> Laboratorio de Histocompatibilidad y Genética Molecular, <sup>2</sup> Servicio de Gastroenterología, <sup>3</sup> Servicio de Inmunología. Hospital Dr. Julio C. Perrando, Resistencia, Chaco, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2014;44:16-21

### Resumen

**Antecedentes.** Existe una fuerte asociación entre la enfermedad celíaca (EC) y ciertos genes del complejo principal de histocompatibilidad (HLA). Los alelos relacionados específicamente con EC son los que codifican para el heterodímero HLA-DQ2 y en menor medida para el HLA-DQ8. **Objetivo.** El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de los alelos HLA-DQB1\* y HLA-DRB1\*, los haplotipos, y los genotipos, en pacientes con diagnóstico de EC y población control del Chaco, a fin de establecer su distribución y compararla con lo observado en otras poblaciones. **Métodos.** A 139 pacientes con diagnóstico de EC y a 119 controles sanos se les realizó la tipificación para HLA-DQ y HLA-DR, utilizando PCR con amplificación genérica de ambos locus e hibridación inversa con oligonucleótidos secuencia específica (INNO-LiPA y/o Dynal). **Resultados.** Comparando los pacientes con EC vs los controles, los alelos HLA-DQB1\*0201 ( $P = 0,0002$ ), DQB1\*0202 ( $P = 0,0046$ ), DQB1\*0302 ( $P = 0,0006$ ), DRB1\*03 ( $P = 0,0002$ ), DRB1\*04 ( $P = 0,0199$ ) y DRB1\*07 ( $P = 0,0062$ ) estuvieron significativamente aumentados, mientras que se observó una disminución en la frecuencia de los alelos HLA-DQB1\*0301 ( $P = 0,0006$ ), HLA-DQB1\*0303 ( $P = 0,0070$ ), DQB1\*0501 ( $P = 0,0023$ ), DQB1\*0604 ( $P = 0,0140$ ), DRB1\*01 ( $P = 0,0023$ ), DRB1\*08 ( $P = 0,0165$ ), DRB1\*09 ( $P = 0,0362$ ) y DRB1\*16 ( $P = 0,0228$ ). Dentro de los genotipos DQB1\*

asociados a EC, el 65,4% de los pacientes presentaron DQB1\*02 en desequilibrio de ligamiento con DRB1\*03 o DRB1\*07 (DQ2) y 43,2 % presentaron DQB1\*0302 en desequilibrio de ligamiento con DRB1\*04 (DQ8). De éstos, 15,2% compartieron ambos genotipos (DQB1\*02/DQB1\*0302). **Conclusiones.** Señalamos la elevada frecuencia del genotipo DQ8 asociado a EC. Si bien el DQ2 sigue siendo el más frecuente, esto puede atribuirse a la influencia amerindia en nuestra población.

**Palabras claves.** Enfermedad celíaca, HLA clase II, DQ2, DQ8, población amerindia.

### High frequency of DQ8 in the celiac population of Chaco province, Argentina

#### Summary

**Background.** There is a strong association between celiac disease (CD) and certain genes of the major histocompatibility complex (HLA). The CD specifically related alleles are those coding for HLA-DQ2 heterodimer and to a lesser degree for HLA-DQ8. **Objective.** The aim of this study was to evaluate the frequency of HLA-DQB1\* and HLA-DRB1\* alleles, haplotypes, and genotypes in patients diagnosed with CD and in control population of Chaco, in order to establish its distribution and compare it with that observed in other populations. **Methods.** A total of 139 samples from patients diagnosed with CD and 119 healthy controls were typed for HLA-DQ and HLA-DR, using PCR and reverse hybridization (INNO-LiPA or Dynal). **Results.** Comparing patients with CD vs. controls, the DQB1\*0201 ( $P = 0,0002$ ), DQB1\*0202 ( $P = 0,0046$ ), DQB1\*0302 ( $P = 0,0006$ ), DRB1\*03 ( $P = 0,0002$ ), DRB1\*04 ( $P = 0,0199$ ) and DRB1\*07 ( $P = 0,0062$ ) were significantly increased, while a decrease was observed in HLA-DQB1\*0301 ( $P = 0,0006$ ), HLA-DQB1\*0303 ( $P = 0,0070$ ), DQB1\*0501 ( $P = 0,0023$ ), DQB1\*0604 ( $P = 0,0140$ ), DRB1\*01 ( $P = 0,0023$ ), DRB1\*08 ( $P = 0,0165$ ), DRB1\*09 ( $P = 0,0362$ ) and DRB1\*16 ( $P = 0,0228$ ). Within the DQB1\* genotypes associated with CD, 65,4% of the patients presented DQB1\*02 in linkage disequilibrium with DRB1\*03 or DRB1\*07 (DQ2) and 43,2 % presented DQB1\*0302 in linkage disequilibrium with DRB1\*04 (DQ8). Of these, 15,2% shared both genotypes (DQB1\*02/DQB1\*0302). **Conclusions.** We report the high frequency of the DQ8 genotype associated with CD. While DQ2 remains the most frequent, this may be attributed to the Amerindian influence in our population.

**Correspondencia:** Patricia Motta  
Hospital Dr Julio C Perrando, Av 9 de Julio 1100, Resistencia, Chaco, Argentina.  
Tel. (54-362) 4456724  
E-mail: mottapatriciamariabian@gmail.com

( $P = 0.0023$ ),  $DQB1^*0604$  ( $P = 0.0140$ )  $DRB1^*01$  ( $P = 0.0023$ ),  $DRB1^*08$  ( $P = 0.0165$ ),  $DRB1^*09$  ( $P = 0.0362$ ) and  $DRB1^*16$  ( $P = 0.0228$ ). Within  $DQB1^*$  genotypes associated with EC, 65.4% of patients had the  $DQB1^*02$  in linkage disequilibrium with  $DRB1^*03$  or  $DRB1^*07$  ( $DQ2$ ), and 43.2% presented genotype  $DQB1^*0302$  in linkage disequilibrium with  $DRB1^*04$  ( $DQ8$ ). Both genotypes were shared by 15.2% of them. **Conclusions.** We point out the high frequency of  $DQ8$  associated with CD. Although the  $DQ2$  is still the most common, this finding could be attributed to the Amerindian influence in our population.

**Key words.** Celiac disease, HLA class II,  $DQ2$  and  $DQ8$ , Amerindian population.

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía crónica del intestino delgado, mediada inmunológicamente, que se precipita a través de la exposición al gluten de la dieta en individuos genéticamente predispuestos.<sup>1</sup> Estudios genéticos revelaron una fuerte influencia del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II en la EC. La molécula HLA-DQ está constituida por un heterodímero, formado por las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  que están codificadas por los genes HLA-DQA1 y HLA-DQB1, respectivamente. Los alelos relacionados específicamente con EC son los que conforman el heterodímero HLA-DQ2 (DQA1\*0501-DQB1\*0201; DQA1\*0201-DQB1\*0202) y en menor medida el heterodímero HLA-DQ8 (DQA1\*0301-DQB1\*0302).<sup>2</sup> La ausencia de HLA-DQ2 o HLA-DQ8 predice negativamente el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, muchos pacientes que tienen estas moléculas no la desarrollan, por lo que su presencia es necesaria pero no suficiente.<sup>3</sup>

La molécula HLA-DQ2 puede estar codificada por la combinación de los alelos DQA1\*0501 con DQB1\*0201 o DQB1\*0202, llamada "molécula DQ2.5" o por los alelos DQA1\*0201 y DQB1\*0202, conocida como "molécula DQ2.2".<sup>4,5</sup> Los locus HLA se heredan en bloque y se ha observado un fuerte desequilibrio de ligamiento entre los locus HLA-DQ y DR. El DQB1\*0201 se asocia fuertemente a  $DRB1^*03$ ,  $DQB1^*0202$  a  $DRB1^*07$  y el  $DQB1^*0302$  a  $DRB1^*04$ . Se le atribuye al HLA un 35% del riesgo genético y al conjunto de genes no HLA una contribución aproximadamente un 65%.<sup>6</sup>

El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de los alelos HLA-DQB1\* y HLA-DRB1\*, los haplotipos, y los genotipos resultantes de sus combinaciones, en pacientes con diagnóstico de EC y en una población control

del Chaco, a fin de establecer su distribución y compararla con lo observado en otras poblaciones.

## Métodos

Se estudiaron 139 pacientes adultos con diagnóstico de EC que fueron evaluados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr Julio C Perrando y 119 controles sanos. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital, respetando la declaración de Helsinki. En todo momento se garantizó la confiabilidad de los datos de los pacientes.

Pacientes y controles pertenecían a una población constituida por segunda y tercera generación de argentinos, que surge de una combinación entre descendientes de caucásicos europeos nacidos en América del Sur, mezclada con nativos sudamericanos (guaraníes y tobas). Los pacientes estudiados tenían diagnóstico previo de EC según los criterios de la *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)*. Todos presentaron serología positiva para anticuerpos anti-transglutaminasa tisular isotipo IgA y antiendomisio de mono isotipo IgA, con valores de IgA normales y biopsia intestinal grado 3 (A, B o C) según la clasificación de Marsh-Oberhüber.

Se realizó la extracción de ADN utilizando un equipo comercial y la tipificación de los locus DQ y DR del HLA Clase II usando amplificación genérica por PCR e hibridación inversa (INNOLiPA y/o Dynal), analizadas con el software suministrado por el fabricante de acuerdo a la nomenclatura del comité WHO y a la base de datos del IMGT/HLA ([www.tissue-typing.com](http://www.tissue-typing.com)).

**Análisis estadístico.** Para evaluar la probable asociación entre HLA y EC, se determinó el valor de odds ratio (OR). La significación estadística se evaluó con un *test* de  $\chi^2$ , considerándose estadísticamente significativo un valor de  $P \leq 0.05$ . Para el cálculo de  $P$  se utilizó la corrección de Yates o el *test* de Fisher exacto a dos colas cuando el número de observaciones en una categoría fue menor de 5.

## Resultados

Se estudiaron un total de 258 individuos, 139 pacientes con EC y 119 controles que fueron tipificados para los diferentes alelos de los loci HLA-DQB1\* y DRB1\*.

De los pacientes con EC, 26 eran hombres (19%) y 113 mujeres (81%), de edades comprendidas entre 17 y 68 años (media 39 años). En el grupo control, conformado por individuos adultos sanos sin enfermedades asociadas, 62 eran hombres (52%) y 57 mujeres (48%), con una edad media de 38 años.

## Distribución de los alelos del locus DQB1\* y DRB1\*

En la Tabla 1 se muestra la frecuencia en porcentaje de los alelos del locus DQB1\* en pacientes celíacos y en controles. En los pacientes, con respecto a los controles, se observa un aumento altamente significativo de la frecuencia de los alelos HLA-DQB1\*0201 ( $P = 0,0002$ ), DQB1\*0202 ( $P = 0,0046$ ), y DQB1\*0302 ( $P = 0,0006$ ) y una disminución de la frecuencia de los alelos HLA-DQB1\*0301 ( $P = 0,0006$ ), DQB1\*0303 ( $P = 0,0070$ ), DQB1\*0501 ( $P = 0,0023$ ) y DQB1\*0604 ( $P = 0,0140$ ).

En la Tabla 1 se muestra la frecuencia en porcentaje de los alelos del locus DRB1\* en pacientes celíacos y en controles. En los pacientes, con respecto a los controles, se observa un aumento de la frecuencia de los alelos DRB1\*03 ( $P = 0,0002$ ), DRB1\*04 ( $P = 0,0199$ ) y DRB1\*07 ( $P = 0,0062$ ) y una disminución de los alelos DRB1\*01 ( $P = 0,0023$ ), DRB1\*09 ( $P = 0,0362$ ) y DRB1\*16 ( $P = 0,0228$ ).

**Tabla 1.** Frecuencia en porcentajes de los alelos de los loci DQB1\* y DRB1\* en pacientes con enfermedad celíaca y en controles.

	EC		Controles		Análisis estadístico	
DQB1*	N=139	FA %	N=119	FA %	OR	P
201	54	19,42	18	7,56	2,95	0,0002
202	51	18,34	22	9,24	2,21	0,0046
301	30	10,79	53	22,27	0,42	0,0006
302	71	25,54	31	13,03	2,29	0,0006
303	6	2,16	18	7,56	0,27	0,0070
304	3	1,07	5	2,1	0,51	ns
306	2	0,72	0	0	indefinido	ns
307	1	0,36	0	0	indefinido	ns
309	1	0,36	0	0	indefinido	ns
313	1	0,36	2	0,85	0,43	ns
314	1	0,36	0	0	indefinido	ns
402	6	2,16	11	4,63	0,46	ns
501	8	2,88	23	9,66	0,28	0,0023
502	5	1,8	6	2,52	0,71	ns
503	5	1,8	6	2,52	0,71	ns
601	0	0	1	0,42	0	ns
602	14	5,04	21	8,82	0,55	ns
603	14	5,04	13	5,46	0,92	ns
604	1	0,36	8	3,36	0,1	0,0140
607	1	0,36	0	0	indefinido	ns
609	1	0,36	0	0	indefinido	ns
630	2	0,72	0	0	indefinido	ns
DRB1*						
1	8	2,88	23	9,66	0,28	0,0023
3	54	19,42	18	7,56	2,95	0,0002
4	74	26,62	42	17,65	1,69	0,0199
7	56	20,14	26	10,92	2,06	0,0062
8	8	2,88	19	7,98	0,34	0,0165
9	2	0,72	9	3,78	0,33	0,0362
10	0	0	3	1,26	0	ns
11/13/14	55	19,78	59	24,8	0,87	ns
15	14	5,04	22	9,24	0,52	ns
16	7	2,52	17	7,15	0,53	0,0228

EC: enfermedad celíaca, N: número de individuos analizados en cada grupo, FA: frecuencia alélica expresada en porcentaje, OR: odds ratio, ns: no significativo. P con corrección de Yates o Fisher exacto a dos colas.

## Distribución de haplotipos HLA-DQB1\*-DRB1\* presentes en pacientes y controles

En la Tabla 2 se muestra la frecuencia de las asociaciones más significativas de los alelos DQB1\* y DRB1\*, hallándose que HLA-DQB1\*0201-DRB1\*03, DQB1\*0202-DRB1\*07 y DQB1\*0302-DRB1\*04 se encuentran significativamente aumentados en la EC con respecto a controles y las asociaciones DQB1\*0303-DRB1\*09 y DQB1\*0501-DRB1\*01 significativamente disminuidas.

**Tabla 2.** Frecuencia en porcentajes de los haplotipos DQB1\*-DRB1\* en pacientes con enfermedad celíaca y en controles.

DQB1*-DRB1*	EC		Controles		Análisis estadístico	
	N	%	N	%	OR	P
0201-03	54	19,42	15	6,3	3,58	0,00002
0202-07	51	18,35	19	7,98	2,59	0,001
0302-04	71	25,54	26	10,92	2,80	0,00004
0301-11/13/14	26	9,35	32	13,45	0,66	0,18
0303-09	2	0,72	9	3,78	0,18	0,04
0501-01	8	2,88	21	8,83	0,31	0,01
Otros	66	23,74	116	48,74	0,33	0,0000000

EC: enfermedad celíaca, N: número de haplotipos en pacientes con EC y controles, OR: odds ratio.

P con corrección de Yates o Fisher exacto a dos colas.

## Distribución de los genotipos presentes en pacientes y controles

En la Tabla 3 analizamos los haplotipos HLA-DQB1\*-DRB1\* en pacientes y controles a fin de obtener datos de los genotipos completos. Observamos que se encontraban aumentadas con respecto a los controles las combinaciones de haplotipos DQB1\*0201-DRB1\*03/ DQB1\*0202-DRB1\*07 (6,47%; OR = 8,17;  $P = 0,0227$ ), DQB1\*0201-DRB1\*03/ X (20,86%; OR = 3,66;  $P = 0,0023$ ); DQB1\*0202-DRB1\*07/ DQB1\*0301-DRB1\*11/13/14 (9,35%; OR = 3,99;  $P = 0,0440$ ), y DQB1\*0302-DRB1\*04/DQB1\*0302-DRB1\*04 (6,47%; OR = 8,17;  $P = 0,0227$ ).

De los 139 pacientes con EC, 9 (6,5%) tenían alelos distintos de DQB1\*0201, DQB1\*0202 y DQB1\*0302, en los cuales se hallaron los siguientes genotipos: DQB1\*0303/0402; DQB1\*0301/0301; DQB1\*0402/0602; DQB1\*0602/0630; DQB1\*0503/0301; DQB1\*0501/0602; DQB1\*0502/0603; DQB1\*0503/0602 y DQB1\*0303/DQB1\*0402.

## Discusión

En este estudio analizamos la distribución de alelos HLA-DQB1\* y HLA-DRB1\* en pacientes con EC y controles a modo de establecer si existen o no diferencias im-

**Tabla 3.** Distribución de genotipos DQB1\*-DRB1\* en pacientes con enfermedad celíaca y controles.

Genotipos DQB1*-DRB1*/DQB1*-DRB1*	EC		Controles		Análisis estadístico	
	N	%	N	%	OR	P
0201-03/0201-03	3	2,16	0	0,00	Indefinido	ns
0202-07/0202-07	2	1,44	1	0,84	1,72	ns
0201-03/0202-07	9	6,47	1	0,84	8,17	0,0227
0201-03/0302-04	11	7,91	6	5,04	1,62	ns
0202-07/0302-04	10	7,19	3	2,52	3,00	ns
0302-04/0302-04	9	6,47	1	0,84	8,17	0,9227
0201-03/X	29	20,86	8	6,72	3,66	0,0023
0202-07/0301-11/13/14	13	9,35	3	2,52	3,99	0,0440
0202-07/X	13	9,35	9	7,56	1,26	ns
0302-04/X	31	22,30	19	15,97	1,51	ns
X/X	9	6,47	68	57,14	0,05	0,0000000

EC: enfermedad celíaca, N: número de genotipos en pacientes con EC y controles, OR: *odds ratio*, X: ausencia de DQ2 y/o DQ8.

P con corrección de Yates o Fisher exacto a dos colas.

portantes con lo observado en otras poblaciones. Encontramos un aumento de los alelos DQB1\*0201 y DQB1\*0202 con una frecuencia para ambos de 37,76% y también observamos un aumento del alelo DQB1\*0302 con una frecuencia de 25,54%. Con respecto a HLA-DR, observamos un aumento en la frecuencia de los alelos DRB1\*03; DRB1\*04; DRB1\*07 y una disminución de DRB1\*01; DRB1\*08; DRB1\*09 y DRB1\*16. Estos hallazgos permiten determinar que los alelos positivamente asociados con EC son HLA-DQB1\*0201,\*0202,\*0302 y DRB1\*03; DRB1\*04 y DRB1\*07, en concordancia con lo reportado en la literatura.<sup>6-30</sup>

Se encontraron disminuidos en la EC con respecto a los controles los alelos DQB1\*0301, DQB1\*0303, DQB1\*0501, DQB1\*0604, DRB1\*01, DRB1\*08; DRB1\*09 y DRB1\*16. No tenemos certeza de que estos alelos estén asociados a protección, si bien en un estudio realizado en una población de Brasil también se encontró disminuido el alelo HLA-DQB1\*06 en la EC.<sup>16</sup>

Debido al fuerte desequilibrio de ligamiento entre los alelos HLA, se analizaron los haplotipos de los locus DQ y DR (Tabla 2), encontrándose con mayor frecuencia el haplotipo DQB1\*0302-DRB1\*04 (25,1%), seguido de DQB1\*0201-DRB1\*03 (19,42%) y DQB1\*0202-DRB1\*07 (18,35%).

En las Tablas 3 y 4 mostramos la frecuencia de los genotipos DQB1\* que se encontraron asociados a la enfermedad. Un 64,7% de los pacientes presentaron el genotipo DQB1\*02 (DQB1\*02/02 y DQB1\*02/X), parte del heterodímero DQ2, en desequilibrio de ligamiento con DRB1\*03 o DRB1\*07 y un 43,9% presentaron el genotipo DQB1\*0302 (DQB1\*0302/0302 y DQB1\*0302/X), parte del heterodímero DQ8, en desequilibrio de ligamiento con DRB1\*04. De los mismos,

15,1% presentaban el genotipo DQ2/DQ8 (DQB1\*02/DQB1\*0302). En población normal también se encuentran presentes estas combinaciones en 18,5% para DQ2, 16,8% para DQ8 y 7,6% para la combinación de ambos. Nuestros resultados difieren notablemente con lo hallado en la población europea, donde diferentes autores reportan una frecuencia aproximada del 90% para DQ2 en EC y solo 5% a 10% de DQ8. Asimismo, reportan que estos marcadores también están presentes en la población general sin EC en un 20% a 30%.<sup>31</sup>

<sup>33</sup> Es de destacar la elevada frecuencia de DQ8 encontrada en nuestra población, lo cual se corresponde con lo reportado en el continente americano. En los Estados Unidos se reportó una mayor proporción de HLA-DQ8 y una menor proporción de HLA-DQ2 asociado a EC con respecto a Europa.<sup>34-35</sup> Frecuencias similares a Estados Unidos se han descrito en Asia,<sup>36</sup> Cuba<sup>37</sup> y Brasil.<sup>38</sup>

**Tabla 4.** Genotipos más frecuentes en pacientes con enfermedad celíaca y controles.

Genotipos DQ	EC (139)		CN (119)		Análisis estadístico	
	N (%)	N (%)	OR	P		
DQ2 <sup>1</sup>	69 (49,6)	22 (18,5)	4,35	0,0000004		
DQ8 <sup>2</sup>	40 (28,8)	20 (16,8)	2,04	0,0339		
DQ <sup>2</sup> y DQ <sup>8</sup> <sup>3</sup>	21 (15,1)	9 (7,6)	2,18	0,0911		
X/X	9 (6,5)	68 (57,1)	0,05	0,000000		

<sup>1</sup> Homocigotas y heterocigotas para HLA-DQB1\*0201 y/o \*0202

<sup>2</sup> Homocigotas y heterocigotas para HLA-DQB1\*0302

<sup>3</sup> HLA-DQB1\*0201/\*0202 con HLA-DQB1\*0302

EC: enfermedad celíaca, CN: controles, X: ausencia de DQ2 y/o DQ8, OR: *odds ratio*.

P con corrección de Yates o Fisher exacto a dos colas.

Nuestros hallazgos difieren considerablemente con los de Palavicino y col<sup>39</sup> y Herrera y col,<sup>19</sup> quienes reportan en población caucásica Argentina un 95% de DQw2 en EC. En cambio, nuestra frecuencia de DQ8 se acerca más a lo publicado en la población chilena.<sup>40</sup>

En general, los datos de otros países indican que la presencia del heterodímero DQ2 con el alelo DQB1\*0201 en heterocigosis está presente en la mayoría de los pacientes y que la homocigosis de este alelo potencia la susceptibilidad a la EC.<sup>42-44</sup> En nuestros hallazgos la homocigosis para DQB1\*0201 o el DQB1\*0202 fueron no significativos, mientras que sí lo fue para heterocigosis del DQB1\*0201/0202 ( $P = 0,0227$ ) y DQB1\*0201/X ( $P = 0,0023$ ). Por otro lado, la presencia de homocigosis para

DQB1\*0302 ( $P = 0,0227$ ) hallada en forma significativa refuerza la importancia de DQ8 en nuestra población. Los valores significativos en heterocigosis DQB1\*0201 nos permite inferir que la sola presencia de un haplotipo sería un factor de susceptibilidad a la enfermedad, aunque hoy numerosos autores hablan de la combinación de haplotipos asociados con mayor riesgo.

El genotipo DQB1\*0202-DRB1\*07/DQB1\*0301-DRB1\*11/13/14 tuvo una frecuencia de 9,35% en EC, comparado con un 2,52% en el grupo control ( $P = 0,044$ ). Sin embargo, el haplotipo DQB1\*0202-DRB1\*07 en combinación con otro haplotipo no de riesgo (DQB1\*202/X) no se asoció en forma significativa con EC. El haplotipo DQB1\*0301-DRB1\*11/13/14 no presenta por sí mismo asociación estadísticamente significativa con la EC, pero sí cuando se asocia al haplotipo DQB1\*0202-DRB1\*07 ( $P = 0,045$ ). Esto también ha sido reportado por Ludvigsson y col<sup>1</sup> y se atribuye a que el haplotipo DQB1\*0301-DRB1\*11/13/14 contiene al alelo DQA1\*05, que forma con el alelo DQB1\*0202 en trans, la molécula de riesgo DQ 2,5. Notablemente, a nivel de frecuencia alélica, el alelo DQB1\*0301 se encuentra disminuido en EC ( $P = 0,0006$ ).

Cabe destacar que un pequeño 6,5% de los pacientes EC no presentaron genotipos implicados en susceptibilidad, por lo que el aporte del estudio genético debería ser evaluado en el contexto clínico y no regirse estrictamente por el algoritmo de diagnóstico.<sup>45</sup> También queremos remarcar que hemos encontrado en nuestra población los mismos genotipos asociados a EC ya reportados alrededor del mundo. Aún cuando el DQ2 sigue siendo el alelo más frecuente, el alelo DQ8 está presente en mayor proporción que en otras poblaciones como la europea, donde encuentran muy alta frecuencia del genotipo DQ2. Así es que nuestros valores se asemejan más a los reportados en la población chilena. Esto probablemente se deba a nuestra influencia amerindia.

## Referencias

- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KEA, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut 2013;62:43–52.
- King AL, Ciclitira PJ. Celiac disease: strongly heritable, oligogenic, but genetically complex. Mol Genet Metab 2000;71:70–75.
- Green PH, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007; 357:1731–1743.
- Sollid LM, Korsby E. HLA susceptibility genes in coeliac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. Gastroenterology 1993;105:910–922.
- Cassinotti A, Birindelli S, Clerici M, Trabattoni D, Lazzaroni M, Ardizzone S, Colombo R, Rossi E, Porro GB. HLA and autoimmune digestive disease: a clinically oriented review for Gastroenterologists. Am J Gastroenterol. 2009;104:195–217.
- van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, Wapenaar MC, Barnardo MCNM, Bethel G, Holmes GKT, Feighery C, Jewell D, Kelleher D, Kumar P, Travis S, Walters JRF, Sanders DS, Howdle P, Swift J, Playford RJ, McLaren WM, Mearin ML, Mulder CJ, McManus R, McGinnis R, Cardon LR, Deloukas P, Wijmenga C. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. Nat Genet 2007;39:827–829.
- Spurkland A, Sollid LM, Ronningen KS, Bosnes V, Ek J, Vartdal F, Thorsby E. Susceptibility to develop celiac disease is primarily associated with HLA-DQ alleles. Hum Immunol 1990;29:157–165.
- Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. Gastroenterology 1993;105:910–922.
- Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, Thorsby E, Sollid LM. Gliadin specific HLA-DQ (B1\*0501, B1\*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. J Exp Med 1993;178:187–196.
- Polvi A, Arranz E, Fernández-Arquero M, Collin P, Mäki M, Sanz A, Calvo C, Maluenda C, Westman P, de la Cocha EG, Partanen J. HLA-DQ2 negative celiac disease in Finland and Spain. Hum Immunol 1998;59:169–175.
- Fernández-Arquero M, Caldes T, Casado E, Malvenda C, Figueiredo MA, de la Concha EG. Polymorphism within the HLA-DQB1\*02 promoter associated with susceptibility to coeliac disease. Eur J Immunogenet 1998;25:1–3.
- Lundin KE, Sollid LM, Qvigstad E, Markussen G, Gjertsen HA, Ek J, Thorsby E. T lymphocyte recognition of celiac disease associated cis-or-trans-encoded HLA-DQ heterodimer. J Immunol 1990;145:136–141.
- Lundin KE, Gjertsen HA, Scott H, Sollid LM, Thorsby E. Function of DQ2 and DQ8 as HLA HL susceptibility molecules in celiac disease. Hum Immunol 1994;41:24–27.
- van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen PA, Pena SA, Mearin LM, Molberg O, Lundin KE, Sollid LM, Mutis T, Benckhuijsen WE, Drijfhout JW, Koning F. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:1050–1054.
- van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, Vader W, Koning F, Peña S. Coeliac disease: it takes three to tango! Gut 2000;46:734–737.
- Silva EM, Fernandes MI, Galvão LC, Sawamura R, Donadi EA. Human leukocyte antigen class II alleles in white Brazilian patients with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:391–394.
- Poggio Favotto RC, Mimbares AB, Crispino B, Jasinski C, Cardoso H. Alelos -HLA-DQB1 y DRB1 asociados con la enfermedad celíaca en pacientes hospitalarios. Rev Med Uruguay 2001;17:107–113.
- Congia M, Frau F, Lampis R, Frau R, Mele R, Cucca F, Muntoni F, Porcu S, Boi F, Contu L, et al. A high frequency of the A30, B18, DR3, DRw52, DQw2 extended haplotype in Sardinian celiac disease patients: further evidence that disease susceptibility is conferred by DQ A1\*0501, B1\*0201. Tissue Antigens 1992;39:78–83.
- Herrera M, Theiler G, Augustovski F, Chertkoff L, Fainboim L, DeRosa S, Cowan EP, Satz ML. Molecular characterization of HLA class II genes in celiac disease patients of Latin American Caucasian origin. Tissue Antigens 1994;43:83–87.

20. Michalski JP, McCombs CC, Arai T, Elston RC, Cao T, McCarthy CF, Stevens FM. HLA-DR, DQ genotypes of celiac disease patients and healthy subjects from the West of Ireland. *Tissue Antigens* 1996;47:127-133.
21. Tighe MR, Hall MA, Ashkenazi A, Siegler E, Lanchbury JS, Ciclitira PJ. Celiac disease among Ashkenazi Jews from Israel. A study of the HLA class II alleles and their associations with disease susceptibility. *Hum Immunol* 1993; 38:270-276.
22. Tighe MR, Hall MA, Barbado M, Cardi E, Welsh KI, Ciclitira PJ. HLA class II alleles associated with celiac disease susceptibility in a southern European population. *Tissue Antigens* 1992;40:90-97.
23. Mearin ML, Biemond I, Pena AS, Polanco I, Vazquez C, Schreuder GT, de Vries RR, van Rood JJ. HLA-DR phenotypes in Spanish celiac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut* 1983;24:532-537.
24. Mearin ML, Bouquet J, Mourad N, Schoorel E, Sinaasappel M, Biemond I, Schreuder GM, Peña AS, van Gelderen HH, van Rood JJ. HLA-DR antigens and phenotypes in Dutch coeliac children and their families. *Clin Genet* 1985; 27:45-50.
25. Perez-Bravo F, Araya M, Mondragón A, Ríos G, Alarcón T, Roessler JL, Santos JL. Genetic differences in HLA-DQA1\* and DQB1\* allelic distributions between celiac and control children in Santiago, Chile. *Hum Immunol* 1999;60:262-267.
26. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J. European Genetics Cluster on Celiac Disease. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003;64:469-477.
27. Johnson T C, Diamond B, Memeo L, Negulescu H, Hovhanissyan Z, Verkarre V, Rotterdam H, Fasano A, Caillat-Zucman S, Grosdidier E, Winchester R, Cellier C, Jabri B, Green PH. Relationship of HLA-DQ8 and severity of celiac disease: comparison of New York and Parisian cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:888-894.
28. Dezsofi A, Szabéni B, Hermann CS, Kapitány A, Veres G, Sipka S, Körner A, Madácsy L, Korponay-Szabó I, Rajczy K, Arató A. Frequencies of genetic polymorphisms of TLR4 and CD14 and of HLA-DQ genotypes in children with celiac disease, type 1 diabetes mellitus, or both. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:283-287.
29. Fasano A. Celiac disease how to handle a clinical chameleon. *N Engl J Med* 2003;348:2568-2570.
30. Kaur G, Sarkar N, Bhatnagar S, Kumar S, Rapthap CC, Bhan MK, Mehra NK. Pediatric celiac disease in India is associated with multiple DR3-DQ2 haplotypes. *Hum Immunol* 2002;63:677-682.
31. Farre CA, Humber P, Vilar P, Varea V, Aldeguer X, Carnicer J, Carballo M, Gasull MA. Serological Markers and HLA-DQ2 Haplotype among first-degree relatives of celiac patients. *Dig Dis Sci* 1999;44:2344-2349.
32. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RP, Picarelli A, Fabio M Magliocca, Mora B, Bardella MT, Verriente A, Fiore B, Uccini S, Megjorni F, Mazzilli MC, Tiberti C. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:150-154.
33. Sollid LM. Molecular Basis of celiac disease. *Ann Rev Immunol* 2000;18:53-81.
34. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, Bardilla MT, Barisani D, McManus R, van Heel DA, Wijmenga C. Analysis of HLA and Non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137:834-840.
35. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PHR, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: A large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-292.
36. Butterworth JR, Iqbal TH, Cooper BT. Coeliac disease in South Asians residents in Britain: comparation with white Caucasian celiac patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:541-545.
37. Cintaldo A, Sorell L, Galván JA, Martínez L, Catañeda C, Fragoso T, Camacho H, Ferrer A, Companioni O, Benítez J, Nazábal M, Novoa LI, Dueñas M. HLA DQA\*0501 and DQB\*02 in Cuban celiac patients. *Human Immunol* 2006; 67:639-642.
38. Castro-Antunes MM, Crovella S, Cavalcanti Brandao AL, Guimaraes RF, Farias Almeida Motta ME, Pontes da Silva GA. Frequency distribution of HLA DQ2 and DQ8 in celiac patients and first-degree relatives in Recife, Northeastern Brazil. *Clinics* 2011;66:227-231.
39. Palavecino EA, Mota AH, Awad J, Derosa S, Herrera M, Chertkoff L, Satz L, Fainboim L. HLA and celiac disease in Argentina: involvement of the DQ subregion. *Dis Markers* 1990;8:5-10.
40. Araya M, Mondragón A, Perez-Bravo F, Roessler JL, Alarcón T, Ríos G, Bergenfreid C. Celiac disease in a Chilean population carrying Amerindian traits. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:381-386.
41. Ploski R, EK J, Thorsby E, Sollid L M. On the HLA-DQ ( $\alpha^*0501/\beta^*0201$ ) associated susceptibility in celiac disease: A possible gene dosage effect of DQB1\*0201. *Tissue Antigens* 1993;41:173-177.
42. Arranz E, Tellería JJ, Sanz A, Martín JF, Alonso M, Calvo C, Blanco Quirós A. HLA-DQA1\*0501 and DQB1\*02 homozygosity and disease susceptibility in Spanish coeliac patients. *Exp Clin Immunogen* 1997;14:286-290.
43. Balas A, Vicario JL, Zambrano A, Acuna D, García-Novo D. Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ. *Tissue Antigens* 1997;50:52-56.
44. Tüysüz B, Dursun A, Kutlu T, Sökücü S, Cine N, Süoğlu O, Erkan T, Erginol-Ünaltna N, Tümay G. HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. *Tissue Antigens* 2001;57:540-542.
45. Samașca G, Iancu M, Butnariu A, Pîrvan A, Andreica M, Miu N, Constantinescu I, Dejica D. Controversies in the laboratory diagnosis of celiac disease in children; new haplotypes discovered. *Roum Arch Microbiol Immunol* 2010;69:119-124.