

Recomendaciones para la elaboración e interpretación de informes genéticos en enfermedad celíaca

Concepción Núñez¹ y José Antonio Garrote^{2,3}; en nombre del Grupo de Trabajo de "Inmunología y Genética" de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC)

¹Laboratorio de Investigación en Genética de Enfermedades Complejas. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ²Laboratorio de Genética. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. ³Grupo de Inmunología de las Mucosas. IBGM. Universidad de Valladolid-CSIC. Valladolid

Recibido: 04/10/2017 · Aceptado: 01/02/2018

Correspondencia: Concepción Núñez. Laboratorio de Investigación en Genética de Enfermedades Complejas. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). Hospital Clínico San Carlos. C/ Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. e-mail: conchita.npardo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía crónica de carácter autoinmune causada por el gluten y prolaminas relacionadas que tiene lugar en individuos genéticamente susceptibles. Aunque es una enfermedad poligénica, destaca la fuerte asociación con genes localizados en la región HLA (*Human Leukocyte Antigen*). La gran mayoría de los pacientes celíacos presentan el heterodímero HLA-DQ2, en concreto, la variante o isoforma conocida como DQ2.5, que en afectados de ascendencia europea se estima presente en el 90-96%. Los pacientes restantes presentan mayoritariamente el heterodímero HLA-DQ8. Este hecho, unido al papel funcional de estos receptores en la patogénesis de la EC, hace que la presencia de estos heterodímeros se considere necesaria para desarrollar EC, aunque no es suficiente. Ello confiere un elevado valor predictivo negativo al estudio genético, próximo al 100%, que sin embargo posee baja especificidad (1,2).

Los genes *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1* codifican las subunidades α y β , respectivamente, de la proteína heterodimérica HLA-DQ o DQ. El genotipado de estos *loci* o, en su defecto, la determinación de los alelos específicos que codifican DQ2.5 y DQ8 (*HLA-DQA1*05*, *HLA-DQB1*02*, *HLA-DQA1*03* y *HLA-DQB1*03:02*) constituyen la base de la prueba genética o test genético que puede emplearse en el diagnóstico de EC.

A medida que se ha avanzado en el conocimiento de esta enfermedad, el estudio HLA ha ido cobrando más importancia como herramienta diagnóstica, hasta culminar en el año 2012 con su incorporación en las nuevas recomendaciones diagnósticas para niños y adolescentes propuestas por la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) (2). En las guías de adultos su incorporación es variable, pero en general supone también un apoyo diagnóstico en ciertos casos. Dado el uso cada vez más extendido del estudio genético en el diagnóstico de EC, existe información importante que es

necesario tener en cuenta tanto a la hora de redactar un informe genético como a la hora de interpretarlo. Esta necesidad ha despertado cierta inquietud entre los miembros de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC), que desde el grupo de trabajo de Genética e Inmunología han querido abordar este problema estableciendo las recomendaciones que se recogen en el presente artículo. Es importante, además, remarcar que el estudio genético HLA se considera una prueba que puede permitir la exclusión de la EC de por vida, con las implicaciones sociales y de calidad de vida que esto implica (3).

Las recomendaciones se han agrupado en información necesaria, aconsejable, que debe evitarse y opcional, en un informe genético HLA. Además, se incluye un apartado de información adicional con contenido encaminado a aclarar conceptos y un ejemplo de informe genético.

INFORMACIÓN NECESARIA

Como ya se ha comentado, la gran mayoría de individuos con EC poseen el heterodímero HLA-DQ2, entendiéndose por ello la variante DQ2.5, y/o el heterodímero HLA-DQ8. Sin embargo, existen algunos pacientes que presentan solo uno de los alelos que codifican DQ2.5. Esta observación, inicialmente descrita en algunas poblaciones europeas (4), se ha corroborado en España (5), así como en poblaciones de otras regiones geográficas (6-9). Por ello, consideramos obligado que un informe genético incluya la información recogida en los siguientes tres puntos:

Núñez C, Garrote JA; en nombre del Grupo de Trabajo de "Inmunología y Genética" de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC). Recomendaciones para la elaboración e interpretación de informes genéticos en enfermedad celíaca. Rev Esp Enferm Dig 2018;110(7):458-461.

DOI: 10.17235/reed.2018.5269/2017

1. Indicar si el individuo presenta el heterodímero *HLA-DQ2*, en referencia a *DQ2.5* (presencia de los alelos *HLA-DQA1*05* y *HLA-DQB1*02*), y/o *HLA-DQ8* (presencia de los alelos *HLA-DQA1*03* y *HLA-DQB1*03:02*).
2. En caso de que el individuo no presente *HLA-DQ2* (*DQ2.5*) ni *HLA-DQ8*, se debe indicar si presenta alguno de los alelos que codifican *DQ2.5*: *HLA-DQA1*05* o *HLA-DQB1*02*.
3. Añadir la interpretación de los datos genéticos, indicando si la genética observada es *compatible* o *no* con el desarrollo de EC. Como genética compatible se debe considerar: presencia de los heterodímeros *HLA-DQ2* (*DQ2.5*) y/o *HLA-DQ8*; y presencia únicamente del alelo *HLA-DQA1*05* o *HLA-DQB1*02*. Hay que resaltar que el elevado valor predictivo negativo del estudio genético existe cuando se excluye la presencia del haplotipo *DQ8* y de ambos alelos de riesgo de *DQ2* (10).

INFORMACIÓN ACONSEJABLE

La presencia de *DQ2.5* y *DQ8* confiere susceptibilidad a desarrollar EC, pero además existe un efecto de dosis dentro del HLA, de modo que entre los individuos *DQ2.5* existe mayor riesgo de presentar EC en aquellos que presentan dos alelos *HLA-DQB1*02* y entre los *DQ8*, en individuos homocigotos (4). Por otro lado, en caso de que se lleve a cabo el genotipado completo *HLA-DQ*, es conveniente indicar la información resultante. Ello permitirá detectar posibles errores en la interpretación de los genotipos HLA, pero, además, hay que recordar que todavía no se conocen todos los factores genéticos de riesgo a EC. El genotipado completo podría ofrecer información útil en el futuro, tanto para el médico o investigador como para el propio paciente. Esto se resume en los siguientes dos puntos, *altamente recomendables* a ser incluidos en el informe genético:

1. Indicar la carga genética (una o dos copias) del alelo *HLA-DQB1*02* y del haplotipo *DQ8*.
2. Indicar el genotipado completo de los loci *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1*, es decir, los dos alelos concretos presentes en cada gen.

La interpretación de la prueba genética puede no siempre resultar obvia. Con frecuencia, un informe positivo se considera indicativo de la presencia de la enfermedad en el momento presente o en un futuro próximo. Por tanto, es importante resaltar que la importancia del test genético radica en su *elevado valor predictivo negativo* (cercano al 100%), pero que carece de elevado valor predictivo positivo y, por tanto, no debe ser empleado por sí solo para diagnosticar EC, puesto que aproximadamente el 35-40% de la población general presenta los heterodímeros *HLA-DQ2* y/o *HLA-DQ8*, mientras que solo alrededor del 1% es celíaco. *Recomendamos* dejar claro que la genética HLA a la que hace referencia el informe genético se considera *necesaria* pero *no suficiente* para el desarrollo de EC.

INFORMACIÓN QUE DEBE EVITARSE

Relacionado con lo mencionado anteriormente, se debe evitar el uso de afirmaciones que sugieran que la presencia

de los heterodímeros *HLA-DQ2* y/o *HLA-DQ8* indican que el individuo portador presenta EC o la desarrollará a lo largo de su vida. Así mismo, no se debe afirmar que una genética no compatible con EC descarta dicha enfermedad con un 100% de probabilidad. Aunque a una frecuencia muy baja, existen ciertos casos de individuos celíacos que carecen de genética de riesgo (4,5).

INFORMACIÓN OPCIONAL

El riesgo a presentar EC varía en función del genotipo *HLA-DQ* presente. En base a ello, se puede indicar el grado de riesgo que presentará cada individuo. En caso de que se indique, recomendamos utilizar la siguiente clasificación:

- Riesgo muy alto. Presencia de *HLA-DQ2* (refiriéndonos a *DQ2.5*) con dos copias del alelo *HLA-DQB1*02: DQ2.5/DQ2.5, DQ2.5/DQ2.2*.
- Riesgo alto. Presencia de *HLA-DQ2* (refiriéndonos a *DQ2.5*) con una sola copia del alelo *HLA-DQB1*02* o ser homocigoto *HLA-DQ8: DQ2.2/DQ7.5* (= *DQ2.5* en configuración *trans*), *DQ2.5/DQ8, DQ2.5/DQ7.5, DQ2.5/otro, DQ8/DQ8*.
- Riesgo moderado. Presencia de *HLA-DQ8* y/o del alelo *HLA-DQB1*02: DQ8/DQ2.2, DQ2.2/DQ2.2, DQ8/DQ7.5, DQ8/otro, DQ2.2/otro*.
- Riesgo bajo. Presencia del alelo *HLA-DQA1*05: DQ7.5/DQ7.5, DQ7.5/otro*.
- Sin alelos de riesgo.

“Otro” indica cualquier *DQ* distinto de *DQ2.5, DQ8, DQ2.2* y *DQ7.5*.

Aunque esta clasificación puede modificarse, recomendamos no emplear el calificativo de “riesgo bajo” para individuos *HLA-DQ8* o aquellos que presentan únicamente el alelo de riesgo *HLA-DQB1*02*, puesto que se puede malinterpretar considerando que es muy poco probable que esos individuos presenten EC.

Dentro de las categorías de riesgo alto y moderado puede haber ligeras diferencias de riesgo entre los distintos genotipos incluidos.

Es importante resaltar que la presencia en solitario del alelo *HLA-DQA1*05* no implica realmente un mayor riesgo a presentar EC, puesto que su frecuencia es más elevada en población general, sin embargo, no permite excluir el diagnóstico. Debe ser considerado como compatible con la presencia de EC.

INFORMACIÓN ADICIONAL

En la tabla 1 se indican los alelos de los genes *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1*, así como los haplotipos que conforman, responsables de la formación de los distintos heterodímeros o isoformas *DQ* asociados a EC. Nótese que los heterodímeros *DQ* y los haplotipos pueden recibir la misma nomenclatura, sin embargo, no hay que olvidar que cada individuo presenta dos haplotipos, cada uno heredado de un progenitor, y por tanto, el heterodímero *DQ2.5* puede estar presente en ausencia del haplotipo *DQ2.5*. El heterodímero *DQ2.5* está codificado por los alelos *HLA-DQA1*05* y *HLA-DQB1*02* y,

Tabla 1. Alelos y haplotipos HLA-DQ que confieren riesgo a enfermedad celíaca, incluidas las proteínas que codifican

Genética HLA			Proteína DQ
Alelos HLA-DQA1	Alelos HLA-DQB1	Haplotipo HLA-DQ	
05*	02[†]	DQ2.5	DQ2.5
03[‡]	03:02	DQ8	DQ8
02	02 [†]	DQ2.2	DQ2.2
05*	03:01	DQ7.5	DQ7.5

En negrita se resaltan los alelos de riesgo a enfermedad celíaca. Los alelos no resaltados se muestran en la tabla porque conforman un haplotipo con el alelo de riesgo al que acompañan. *Incluye los alelos HLA-DQA1*05:01 y HLA-DQA1*05:05. †Incluye los alelos HLA-DQB1*02:01 y HLA-DQB1*02:02. ‡Incluye los alelos HLA-DQA1*03:01 y HLA-DQA1*03:02.

por tanto, aparecerá tanto en presencia del haplotipo DQ2.5 (configuración *cis*, heredado de un único progenitor) como en presencia de los haplotipos DQ2.2 y DQ7.5 (configuración *trans*, cada haplotipo heredado de un progenitor).

Hay que tener en cuenta que la presencia del alelo HLA-DQA1*03 de manera aislada (es decir, en ausencia de HLA-DQB1*03:02) no implica riesgo a presentar EC.

Existen diversas técnicas mediante las cuales se puede llevar a cabo la determinación de los alelos de riesgo a EC. Algunas de ellas ofrecen el genotipado completo HLA-DQ y otras determinan solo los alelos de interés. Indicar la metodología utilizada puede ser útil para saber si la información indicada en el informe es toda la que se ha obtenido.

INFORME GENÉTICO

En la figura 1 se muestra un ejemplo de cómo informar el estudio genético HLA para el diagnóstico de EC.

CONCLUSIONES

La EC es una enfermedad crónica con un tratamiento, la dieta sin gluten, que ha de ser mantenido a lo largo de toda la vida. Ello resalta la importancia de un diagnóstico adecuado. La prueba genética HLA supone un importante apoyo al diagnóstico en ciertos casos. Sin embargo, al enfrentarse a la interpretación o redacción de un informe genético es necesario tener muy claros algunos aspectos de cara a evitar errores en el diagnóstico y facilitar el mismo.

COMENTARIOS

Miembros de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC) que han colaborado en el presente artículo:

Eduardo Arranz. Grupo de Inmunología de las Mucosas. IBGM. Universidad de Valladolid-CSIC. Valladolid.

José Ramón Bilbao. Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal. Universidad del País Vasco

Marcadores genéticos de enfermedad celíaca (CELIAC1, OMIM#212750)	
DQA1* _: _/* _: _	
DQB1* _: _/* _: _	
Técnica: especificar método de genotipado	
Isoformas proteicas/heterodímeros: DQX/DQY, en caso de que presente DQ2.5 se debe especificar si lo presenta en <i>cis</i> o en <i>trans</i>	
Alelos de riesgo:	
HLA-DQA1*05	(Positivo/Negativo)
HLA-DQB1*02	(Positivo/Negativo)
HLA-DQA1*03	(Positivo/Negativo)
HLA-DQB1*03:02	(Positivo/Negativo)
Interpretación: Presenta el (heterodímero DQ2.5/heterodímero DQ8/un solo alelo del heterodímero de riesgo DQ2.5/no presenta alelos de riesgo)	
El/La paciente presenta un genotipo (compatible/no compatible) con el desarrollo de Enfermedad Celíaca	
Riesgo: (muy alto/alto/moderado/bajo/sin riesgo) de presentar Enfermedad Celíaca	
Los péptidos codificados por los alelos HLA-DQA1*05 y HLA-DQB1*02 generan el heterodímero DQ2.5 (frecuentemente referido como DQ2). El heterodímero DQ8 se genera por la unión de los péptidos codificados por los alelos HLA-DQA1*03 y HLA-DQB1*03:02. Los heterodímeros DQ2.5/DQ8 están presentes aproximadamente en el 95% de los pacientes celíacos, pero también en un 30-40% de la población general. Un pequeño porcentaje de pacientes celíacos puede portar solo uno de los dos alelos que codifican el heterodímero DQ2.5.	
Haplotipos frecuentemente asociados con la enfermedad celíaca: DQ2.5/OTRO, DQ2.2/DQ7.5, DQ8/OTRO. Por OTRO nos referimos a cualquier heterodímero, incluido el indicado.	
La información subrayada variará dependiendo de los alelos concretos que presente cada individuo. Las diferentes opciones se indican entre paréntesis.	

Fig. 1. Ejemplo de informe genético para el diagnóstico de enfermedad celíaca.

(UPV-EHU). Instituto de Investigación del Hospital Universitario de Cruces. BioCruces. Leioa, Vizcaya.

Fernando Fernández-Bañares. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitari Mutua Terrassa. Terrassa, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Terrassa, Barcelona.

Juana Jiménez. Servicio de Análisis Clínico y Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid.

Teresa Perucho. Laboratorio de Genética. Genyca Innova. Majadahonda, Madrid.

Eva Ruiz-Casares. Laboratorio de Genética. Genyca Innova. Majadahonda, Madrid.

Félix Sánchez-Valverde. Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra.

Juan I. Serrano-Vela. Investigación y Formación. Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten. Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hadithi M, Von Blomberg BM, Crusius JB, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007;147:294-302. DOI: 10.7326/0003-4819-147-5-200709040-00003
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
3. Rodríguez Almagro J, Hernández Martínez A, Lucendo AJ, et al. Health-related quality of life and determinant factors in celiac disease. A population-based analysis of adult patients in Spain. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:181-9. DOI: 10.17235/reed.2016.4094/2015
4. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. 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;64:469-77. DOI: 10.1016/S0198-8859(03)00027-2
5. Fernández-Banares F, Arau B, Dieli-Crimi R, et al. Systematic review and meta-analysis show 3% of patients with celiac disease in Spain to be negative for HLA-DQ2.5 and HLA-DQ8. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:594-6.
6. Mubarak A, Spierings E, Wolters V, et al. Human leukocyte antigen DQ2.2 and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:428-30. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31827913f9
7. Kotze LM, Nisihara R, Utiyama SR, et al. Absence of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 does not exclude celiac disease in Brazilian patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106:561-2.
8. Pallav K, Kabbani T, Tariq S, et al. Clinical utility of celiac disease-associated HLA testing. *Dig Dis Sci* 2014;59:2199-206. DOI: 10.1007/s10620-014-3143-1
9. Araya M, Oyarzun A, Lucero Y, et al. DQ2, DQ7 and DQ8 distribution and clinical manifestations in celiac cases and their first-degree relatives. *Nutrients* 2015;7:4955-65. DOI: 10.3390/nu7064955
10. Díaz-Redondo A, Miranda-Bautista J, García-Lledo J, et al. The potential usefulness of human leukocyte antigen typing for celiac disease screening: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:423-9. DOI: 10.17235/reed.2015.3758/2015