

Estudio molecular de HLA-DQ asociado a riesgo de enfermedad celíaca por MLPA

Actualizado en agosto de 2024 por Bq. Abraham Urzúa
Revisado y Aprobado por Dra. Marcela Lagos

Código del Examen : 2971

Nombres del Examen : Estudio molecular de HLA-DQ asociado a riesgo de enfermedad celíaca por MLPA
Estudio de variantes HLA DQ asociadas a riesgo de enfermedad celíaca por MLPA
Tipificación HLA DQ2 y DQ8

Laboratorios de Procesamiento	Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
	Laboratorio CMSJ Biología Molecular y Citogenética	Lunes a viernes	10 días hábiles

Preparación del Paciente : No requiere

Muestra Requerida :  Sangre total
Recolectar un tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 3 mL de sangre

NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica.

Estabilidad de la Muestra ¹	Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-20°C)
	Sangre Total con EDTA	3 días	1 mes	No aplica

Condiciones de Envío al Laboratorio : *Dentro de Santiago y en el día
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO

*Desde fuera de Santiago
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI / Refrigerada SI/ Congelada NO

*Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.

Método Utilizado : Tipificación mediante MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) con mix de sondas P438, para la detección de las variantes HLA-DQ asociadas a riesgo de enfermedad celíaca.

Intervalos de Referencia : No aplica

Valor Crítico : No aplica

Parámetros de desempeño : Este estudio permite identificar los alelos HLA-DQ que conforman las variantes DQ2.5, DQ2.2, DQ8 y DQ7.5.

Información Clínica²⁻⁷ : Se ha establecido que las variantes HLA-DQ2.5, HLA-DQ8 y HLA-DQ2.2 incrementan el riesgo de Enfermedad Celíaca (EC). En población caucásica se ha observado que entre el 90-95% de los celíacos poseen la variante DQ2.5, siendo

el resto de los pacientes positivos para DQ8 o DQ2.2. Aunque estas variantes están presentes hasta en el 40% de la población general, sólo alrededor del 1% son celíacos, resaltando el hecho de que estas variantes son necesarias, pero no suficientes para el desarrollo de EC. Cabe mencionar que los últimos estudios realizados en población chilena sugieren que la distribución de estas variantes podría diferir de otras poblaciones, sin embargo, la variante DQ2 sigue siendo la más frecuente en celíacos.

En cuanto a DQ7.5 (referido como DQ7), su asociación a EC no está bien establecida, pero se ha sugerido recientemente que su presencia no debe descartar la enfermedad cuando existe una alta sospecha.

Cabe destacar que estas variantes podrían heredarse en configuración cis o trans. Por ejemplo, la variante DQ2.5 al ser codificada por los alelos DQA1*05 y DQB1*02 (ver tabla de interpretación de resultados), aparecerá tanto si fue heredada de un único progenitor (configuración cis) como en presencia de las variantes DQ2.2 y DQ7.5, cada variante heredada de un progenitor (configuración trans).

Resultado

- Con variantes identificadas: DQ2.5 presente. DQ8 presente. DQ2.2 presente. DQ7.5 presente. DQ2.5 y DQ8 presentes. DQ2.5 y DQ2.2 presentes. DQ2.5 y DQ7.5 presentes. DQ8 y DQ2.2 presentes. DQ8 y DQ7.5 presentes. DQ2.2/DQ7.5 o DQ2.5 presentes.
- Sin las variantes: Paciente no presenta las variantes estudiadas.

Interpretación

Variantes	Alelos
HLA-DQ2.5	DQA1*05, DQB1*02
HLA-DQ8	DQA1*03, DQB1*0302
HLA-DQ2.2	DQA1*02, DQB1*02
HLA-DQ7.5	DQA1*05, DQB1*0301

- La ausencia de las variantes DQ2.5, DQ8 y DQ2.2 descarta la Enfermedad Celíaca en >99% de los casos.
- La presencia de una de estas variantes es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de Enfermedad Celíaca.
- La asociación de DQ7.5 con Enfermedad Celíaca no está bien establecida, sin embargo, se ha sugerido que su presencia no debe descartarla cuando existe una alta sospecha de la enfermedad.

*Con esta metodología no es posible establecer la fase de las variantes identificadas (configuración cis-trans).

**Esta prueba no está diseñada para determinar el número de copias de las variantes detectadas (indicación de MRC-Holland).

Indicaciones:

La principal utilidad del análisis genético-molecular de las variantes HLA-DQ para la EC, es que la ausencia de las variantes de riesgo en un individuo con sospecha de EC descarta la posibilidad de tener o desarrollar la enfermedad en el futuro con un valor predictivo negativo >99%. Por el contrario, la presencia de alguna de dichas variantes no predice la presentación de la enfermedad, pero sí modifica el riesgo individual a desarrollarla.

Referencias

1. Richardson A, Narendran N, Guymer R, Vu H, Baird P. (2006) Blood storage at 4°C - factors involved in DNA yield and quality. *Journal of laboratory and clinical medicine* 147: 290-294.
2. Wolters V, Wijmenga C (2007) Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *American journal of gastroenterology*
3. van Beek EM, Roelandse-Koop EA, Vijzelaar R, Yilmaz R, van Hoogstraten IM, Schreurs MW, Verheul AA, van Houte AJ, Kortlandt W. A multiplex assay to rapidly exclude HLA-DQ2.5 and HLA-DQ8 expression in patients at risk for celiac disease. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Jun;51(6):1191-8.
4. Araya M, Oyarzun A, Lucero Y, Espinosa N, Pérez-Bravo F. DQ2, DQ7 and DQ8 Distribution and Clinical Manifestations in Celiac Cases and Their First-Degree Relatives. *Nutrients*. 2015 Jun 18;7(6):4955-65. doi: 10.3390/nu7064955. PMID: 26096569; PMCID: PMC4488825.
5. Lucas Malta Almeida, Lenora Gandolfi, Riccardo Pratesi, Rosa Harumi Uenishi, Fernanda Coutinho de Almeida, Nicole Selleski, Yanna Karla de Medeiros Nóbrega, "Presence of DQ2.2 Associated with DQ2.5 Increases the Risk for Celiac Disease", *Autoimmune Diseases*, vol. 2016, Article ID 5409653, 6 pages.
6. Martínez-Ojinaga, Eva et al (2018) HLA-DQ distribution and risk assessment of celiac disease in a Spanish center. *Rev. esp. enferm. dig.* vol.110, n.7.
7. Núñez, Concepción, & Garrote, José-Antonio. (2018). Recomendaciones para la elaboración e interpretación de informes genéticos en enfermedad celíaca. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 110(7), 458-461.