

Base genética de la enfermedad celiaca en el diagnóstico

Genetic base of celiac diseases in diagnosis

Lic. Sylvia Torres Odio, MSc. Zuzet Martínez Córdova

Departamento Genética Molecular. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La enfermedad celiaca es un síndrome de malabsorción caracterizado por intolerancia a las proteínas del gluten en individuos genéticamente predispuestos con los alelos HLA-DQ2/DQ8. Su causa es multifactorial y los factores dietéticos, ambientales y genéticos tienen una significación importante en su aparición. El diagnóstico temprano posibilita prevenir complicaciones como la osteopenia, las enfermedades malignas y la infertilidad. El objetivo de este estudio fue compilar información actualizada sobre la base genética de esta enfermedad y su papel en el diagnóstico.

Palabras clave: enfermedad celiaca, alelos HLA-DQ2/DQ8, genotipaje HLA.

ABSTRACT

The celiac disease is syndrome of malabsorption characterized by intolerance to gluten proteins in subjects with genetic predisposition with the HLA-DQ2/DQ8 alleles. Its cause is multifactorial and the dietetic, environmental and genetic factors have a great significance in its appearance. The early diagnosis allows the prevention of complications including osteopenia, malignant diseases and infertility. The aim of present paper was to collect updated information on the genetic base of this disease and its role in the diagnosis.

Key words: celiac disease, HLA-DQ2/DQ8 alleles, HLA genotyping.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) es autoinmune y afecta a individuos genéticamente predispuestos con los alelos HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8. Se caracteriza por una intolerancia a las proteínas del gluten (principalmente gliadinas y gluteínas) presentes en el trigo, el centeno y la cebada. En la EC se observa destrucción de la mucosa del intestino delgado superior que produce una deficiente absorción de los nutrientes al nivel del tracto digestivo. La repercusión clínica y funcional de la EC varía según su fisiopatología y edad de presentación.^{1, 2.}

En Europa y Estados Unidos afecta del 1 al 3 % de la población,³ con mayor prevalencia en las mujeres. El retraso del crecimiento y los síntomas digestivos se observan frecuentemente en el inicio temprano de la EC mientras que su aparición tardía viene marcada por la presencia de síntomas extradigestivos. Las complicaciones sistémicas incluyen anemia ferropénica, osteoporosis, linfomas, etc.^{4,5}

El diagnóstico certero de la EC requiere de la combinación de técnicas serológicas, moleculares e histológicas para sustentar la evaluación clínica del paciente. A pesar de los avances logrados en la obtención de nuevos métodos de diagnóstico, la mejoría clínica del paciente ante una dieta libre de gluten constituye la prueba clínica que mejor define el diagnóstico final de celiaquía.^{6,7}

El alelo HLA-DQ2 (A1*0501/B1*0201) está presente en 90-95 % de los pacientes celíacos mientras el 5-10 % restante presenta el alelo HLA-DQ8 (A1*0301/B1*0302). En Cuba, el único reporte existente sobre la frecuencia de estos alelos en pacientes celíacos indica un comportamiento similar a lo reportado.⁸ Debido al alto valor predictivo negativo de esta prueba, el genotipaje HLA es útil cuando se quiere descartar la presencia de otras enfermedades gastrointestinales de similar presentación. Además, esta prueba permite seleccionar los grupos de riesgo tales como: familiares de primer grado y pacientes con pruebas no concluyentes.⁹ Con esta revisión nos proponemos compilar la información más actualizada acerca de la base genética de esta enfermedad y su aporte al diagnóstico.

FUNCIÓN DE LAS MOLÉCULAS DEL HLA

El término "gluten" se refiere a un grupo de proteínas, ricas en residuos de prolina y glutamina, presentes en el trigo, el centeno y la cebada. La deficiencia en proliendopeptidasas de las enzimas contenidas en el jugo gástrico, pancreático y aquellas que forman parte del borde en cepillo, impiden su degradación. Como resultado, se originan péptidos de gran tamaño que no son capaces de atravesar el epitelio intestinal y se acumulan en el lumen. La presencia de agentes endógenos y exógenos que afecten la integridad de la permeabilidad celular, permite el paso de estos péptidos a la lámina propia donde serán sustrato de la enzima transglutaminasa hística 2 que modifica los residuos de glutamina por glutamato.

Estos péptidos cargados negativamente tienen afinidad por las moléculas HLA-DQ2 y DQ8 expuestas en las células presentadoras de antígenos (APC). Las APC localizadas en la lámina propia pueden presentar: péptidos desaminados y/o el complejo péptido-enzima. La subsiguiente activación de los linfocitos T CD4+ desencadena una respuesta Th1, caracterizada por la producción de anticuerpos anti-gliadina (AG) y anti-transglutaminasa (ATG) así como por la liberación de interferón γ . El interferón γ potencia la presentación de antígenos asociados al HLA y amplifica la fase de reconocimiento de la respuesta inmunitaria con lo cual aumenta la expresión de ligandos reconocidos por las células T.⁹⁻¹¹

GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Genes del HLA-clásico

Los términos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 pertenecen a la nomenclatura serológica e identifican la cadena α del heterodímero. Las nuevas técnicas de Biología Molecular han puesto en evidencia nuevos alelos antes indetectables por las técnicas serológicas. A pesar de ello, el término serológico DQ2 o DQ8 se sigue empleando aun cuando se haga referencia a determinaciones por biología molecular.¹²

Existen 4 heterodímeros que aportan susceptibilidad para la EC, pero solamente la presencia del haplotipo DR3-DQ2 o DR4-DQ8 se considera de riesgo en cuanto a la aparición de la enfermedad (tabla 1).^{12, 13}

Tabla 1. Haplotipos que ofrecen susceptibilidad a la enfermedad celiaca

Haplotipos			Antígenos HLA
DRB1*	DQA1*	DQB1*	
03	0501	0201	DR3-DQ2
07	0201	0202	DR7-DQ2
11/12	0505	0301	DR5- DQ7
04	0301	0302	DR4- DQ8

La molécula HLA-DQ2 puede estar codificada por los alelos A1*0501/B1*0201 (DQ2.5) o por los alelos A1*0201/B1*0201 (DQ2.2).^{12,13}

El 90-95 % de los pacientes celiacos presenta la primera variante, formada por una cadena α codificada por el alelo DQB1*02 y una cadena α codificada por el alelo DQA1*05. Estas moléculas pueden ser heredadas en forma *cis* o *trans*. En el primer caso, los alelos que codifican para las cadenas α (DQA1*0501) y α (DQB1*0201) se encuentran en el mismo cromosoma formando un haplotipo simple junto al DRB1*03 (DR3). En el segundo caso, cada alelo se encuentra en un cromosoma diferente. Tal es el desequilibrio de ligamiento entre estos alelos que los individuos homocigóticos para el alelo DR3 lo son también para el DQ2. Solamente 2 % de la población es homocigótica para el DR3 y 25 % de los pacientes celiacos presentan esta condición.¹⁴⁻¹⁶

La segunda variante, HLA-DQ2.2, se hereda conjuntamente con el HLA-DR7. Pese a que esta molécula es homóloga a la molécula HLA-DQ2.5 no predispone de igual manera a la EC. Los individuos que expresan este haplotipo DR7-DQ2.2 (A1*0201/B1*0202) y el haplotipo DR5-DQ7 (A1*0505/B1*0301) tienen altas probabilidades de padecer la enfermedad. Esto se basa en que poseen el alelo HLA-DQ2.5 (A1*05/B1*02) en configuración *trans*. Esta observación sugiere que una variación en la cadena α del alelo HLA-DQ2 representa un riesgo considerable de padecer la enfermedad.¹⁷ Los estudios realizados por *Fallang* y otros demuestran que la molécula DQ2.5 retiene con mayor estabilidad los péptidos respecto a la molécula DQ2.2. Este comportamiento radica en una sustitución aminoacídica en la posición α 22. La molécula DQ2.5 presenta una tirosina en esta posición que permite estabilizar un enlace por puente de hidrógeno del péptido del gluten; mientras que la molécula DQ2.2 presenta una fenilalanina.¹⁸

La mayoría de los pacientes HLA-DQ2 negativos (del 5 al 10 % restante) presenta el heterodímero HLA-DQ8. Esta molécula está formada por una cadena α y una cadena β codificadas por los alelos DQB1*0302 y DQA1*0301, respectivamente, y en configuración *cis* con el alelo DR4. Esta molécula también se ha visto asociada con la diabetes mellitus tipo 1 (DM1).¹⁹

Los pacientes celíacos carentes de ambas moléculas solo representan el 0,5 %. En un estudio realizado en Europa Occidental se observó que estos pacientes presentan las cadenas individuales y que la cadena B1*02 es la de mayor prevalencia.⁵

La presencia de los alelos de susceptibilidad influye en el fenotipo de la enfermedad. La condición de homocigótico para el HLA-DQ2 determina una presentación temprana, mayor producción de anticuerpos ATG y complicaciones sistémicas graves tales como: EC refractaria y enteropatía asociada con el linfoma de células T. Además, estos pacientes presentan mayor número de linfocitos TCD4⁺ y niveles superiores de citoquinas proinflamatorias.²⁰

El diagrama de Venn (Fig. 1) propuesto para la base genética de la EC ofrece una herramienta útil en la comprensión de este fenómeno. La presencia de los alelos HLA-DQ2/DQ8 es una condición necesaria, pero no suficiente. Esta característica determina que existan individuos con los alelos de susceptibilidad que nunca desarrollen la enfermedad. Este grupo está conformado por el 20-30 % de la población general de Europa y EE. UU. y solo del 1-3 % de estos individuos genéticamente predispuestos desarrolla la enfermedad. Estos valores indican la participación de otros factores, ya sean inmunológicos o ambientales en la presentación de la EC.⁹

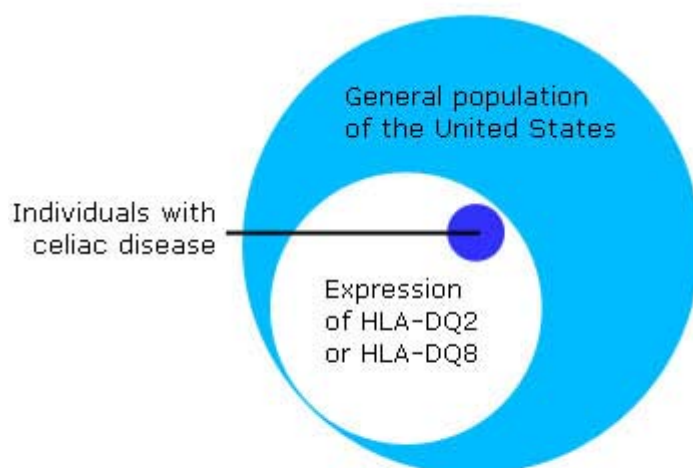


Fig. 1. Diagrama de Venn propuesto para explicar la relación entre los alelos HLA-DQ2/DQ8 y la EC.

Genes no-HLA

La concordancia entre hermanos de idéntico HLA es aproximadamente de 30 % lo que indica la función de los genes no-HLA en la patogénesis de la enfermedad. Los reportes acerca de estos genes son escasos pues su nivel de polimorfismo es bajo y su grado de asociación con la EC es menor que lo observado para los genes HLA. Estos genes codifican para moléculas mediadoras de la respuesta inmune, como citoquinas pro-inflamatorias, moléculas de expresión y proteínas que actúan como segundos mensajeros.²¹

Los estudios de asociación genómica indican que la asociación más fuerte se establece con las regiones 5q31-33 (CELIAC2) y 2q32 (CELIAC3). El locus CELIAC2 codifica para citoquinas relacionadas con la respuesta Th2 e interleuquinas; mientras que el locus CELIAC3 codifica para las moléculas co-estimuladoras CTLA4 y CD28 en las células T activadas.²²

El gen Myosin IXB ubicado en la región 19p13.1 se conoce como CELIAC4. Este gen codifica para una variante de la proteína miosina (poco convencional) involucrada en la remodelación del citoesqueleto en los enterocitos epiteliales. Esta variante proteica influye en el aumento de la permeabilidad entre las células epiteliales y el consecuente paso de los péptidos inmunogénicos del gluten. Su papel en los trastornos iniciales en la respuesta inmune al gluten también se ha propuesto en otras enfermedades inflamatorias intestinales.^{23,24}

DIAGNÓSTICO DE LA EC

Las recomendaciones de la *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) y la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN) constituyen la guía empleada internacionalmente en el diagnóstico de la EC (Fig. 2).^{5, 8, 25}

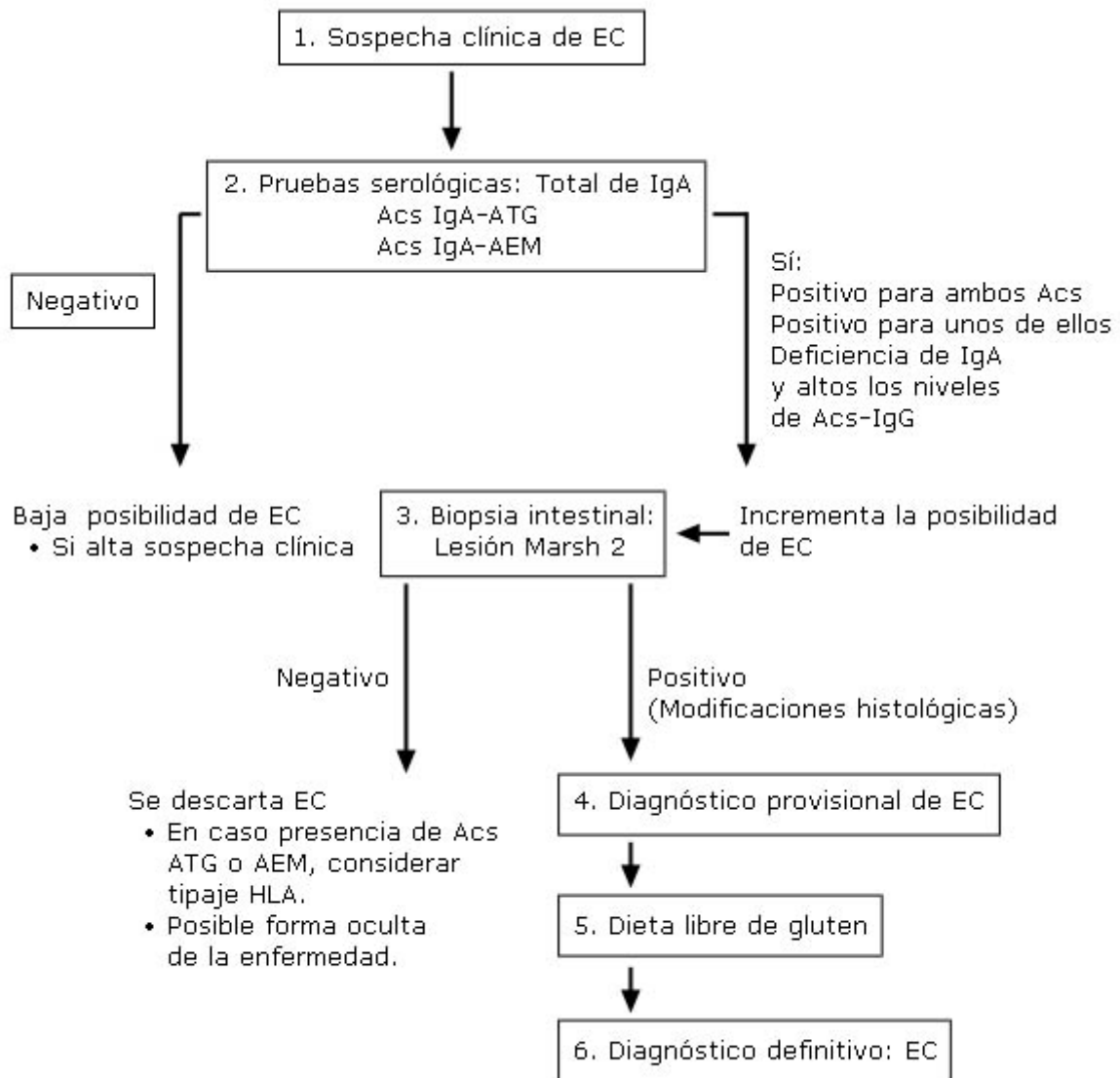


Fig. 2. Esquema diagnóstico de la enfermedad celíaca.

Diagnóstico serológico

- Total de IgA:

La deficiencia selectiva de IgA de causa desconocida afecta a 1:700 personas. En los pacientes celíacos esta proporción es mayor, afecta a 1:50 individuos.⁵

- Anticuerpos antiendomiso de isotipo IgA (Acs AEM-IgA):

El endomiso es el tejido conectivo que rodea el músculo liso del tracto gastrointestinal. La lesión de este tejido en la EC produce un patrón característico que se detecta mediante la microscopia de inmunofluorescencia indirecta. Esta prueba tiene una sensibilidad de 80-97 % y es altamente específica (97-100 %) para la EC activa.⁶

- Anticuerpos antitransglutaminasa hística de isotipo IgA (Acs ATG-IgA):

Se dirigen contra la enzima TG2 hística. La técnica de ELISA empleada es altamente sensible y específica. Además, es menos costosa, invasiva e independiente del observador que la técnica empleada para la detección de los Acs AEM.⁶

- Anticuerpos antigliadina de isotipo IgA:

Las gliadinas contienen los péptidos inmunogénicos que desencadenan la enfermedad. Los niveles séricos de este anticuerpo se elevan frecuentemente en la EC no tratada y en enfermedades neurológicas debido, este último, a reacciones cruzadas con antígenos neurales. Esta prueba posee una moderada sensibilidad y especificidad, por lo cual no debe emplearse dentro del algoritmo diagnóstico de la enfermedad.²⁶

Diagnóstico histológico

La destrucción de la mucosa tiene alto valor diagnóstico. Las lesiones ocurren en la parte proximal del intestino delgado donde se puede apreciar hiperplasia de las criptas, atrofia de la vellosidades y aumento del número de linfocitos intraepiteliales (LIE).²⁷

En 1992, *Marsh*²⁸ propuso una clasificación del daño progresivo observado en la mucosa intestinal (Fig. 3) que fue posteriormente ampliada por *Oberhub* y otros, en 1999²⁹ que constituye la piedra angular en el diagnóstico de la EC:

- **Tipo 0** o pre-infiltrativo: normal.
- **Tipo 1** o infiltrativo: aumento del número de linfocitos intraepiteliales (LIE).
- **Tipo 2** o hiperplásico: tipo 1 + hiperplasia de las criptas.
- **Tipo 3** o destructivo: tipo 2 + diferentes niveles de atrofia de las vellosidades (a: parcial, b: subtotal, c: total).
- **Tipo 4:** o hipoplástica: tipo 3 + tamaño normal de las criptas y número normal de LIE.

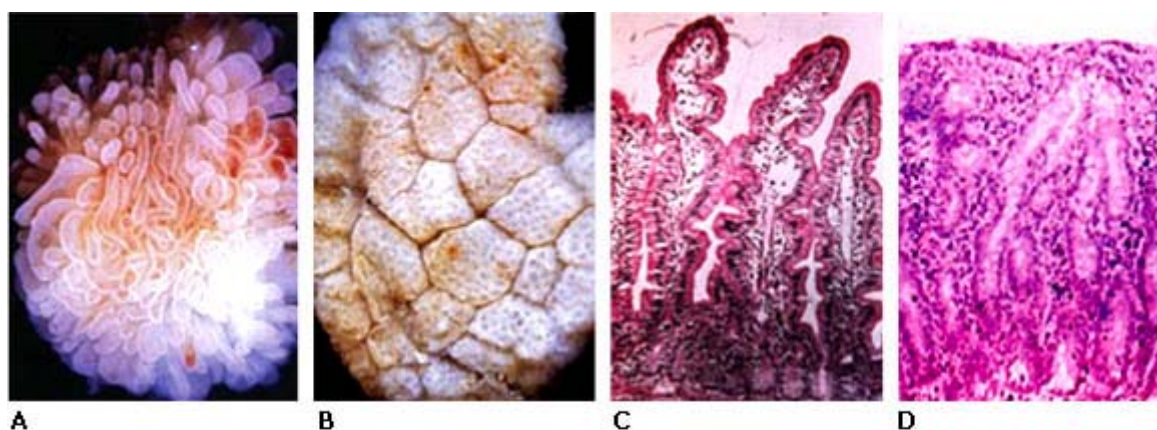


Fig. 3. A. Vista al microscopio de una biopsia intestinal de una persona sana.
B. Vista al microscopio de una biopsia intestinal de una con EC.
C. Tinción H&E de una biopsia de intestino delgado de una persona sana.
D. Tinción H&E de una biopsia de intestino delgado de una persona con EC (D).
En la persona con EC se observa aumento de LIE, hiperplasia de las criptas y atrofia de las microvellosidades.

La detección de los cambios histológicos de la mucosa intestinal se enmascara en el caso de individuos afectados con: síndrome Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal y gastritis producto de *Helicobacter pilory*, por similitudes en las lesiones histológicas. El daño provocado tras la infección con *Helicobacter* es similar al estadio infiltrativo de la lesión histológica de la EC. En la etapa inicial de la infección, la bacteria libera varias sustancias tóxicas que se disuelven en el *mucus* gástrico y difunden fácilmente a la lámina propia. Una vez allí ocurre la migración de neutrófilos, monocitos y otras células inflamatorias hacia el sitio de la lesión, que una vez activadas, liberarán diversos mediadores químicos como citoquinas, eicosanoides, metabolitos reactivos de oxígeno y neuropéptos que amplifican la respuesta inflamatoria con un incremento del número de LIEs.³⁰

Otros errores en la detección de los cambios mucosales ocurren por insuficiencias en el número de muestras tomadas, un estadio temprano de la enfermedad y el mantenimiento de una dieta libre de gluten.³¹

Diagnóstico genético

La presencia de los marcadores serológicos conjuntamente con una lesión Marsh II o Marsh III, son suficientes para proponer un diagnóstico provisional de la enfermedad. El genotipaje HLA-DQ tiene un papel secundario dentro del algoritmo diagnóstico por la condición necesaria, pero no suficiente, de los genes de susceptibilidad HLA-DQ2/DQ8. Esta prueba posee alto valor predictivo negativo, casi 100 %, por lo cual es muy útil para descartar la enfermedad en pacientes con un diagnóstico confuso.⁹ Dentro de este grupo se encuentran:

- Individuos con elevada sospecha clínica y serología negativa.
- Individuos con serología positiva y biopsia negativa.

· Pacientes que no responden a la dieta libre de gluten y se quiere reintroducir el mismo.

Un individuo hereda un alelo HLA-DQ de cada padre por lo que los familiares de primer grado de pacientes celíacos presentan un riesgo potencial. En estos casos, la enfermedad suele presentarse de forma asintomática, con pruebas serológicas e histológicas normales, por lo que el genotipaje HLA-DQ es de gran utilidad en el diagnóstico precoz. Los individuos afectados con enfermedades autoinmunes como la DM1 y el síndrome Sjögren (tabla 2)² tienen grandes probabilidades de presentar EC al compartir una base genética común. A su vez, por el componente ambiental necesario para la presentación de la EC, la presencia de alguna de estas enfermedades autoinmunes aumenta las probabilidades de padecer otra.³⁰

Tabla 2. Grupos de alto riesgo de padecer la enfermedad celíaca

Enfermedad	Riesgo asociado (%)
Diabetes mellitus tipo 1	1-16
Síndrome de Down	10-12
Parientes de primer grado	4-12
Síndrome de Williams	5
Síndrome de Turner	5
Tiroiditis	3-5
Síndrome Sjögren y otras enfermedades del tejido conectivo	3-4

Métodos de tipaje HLA

El tipaje HLA puede ser realizado por técnicas serológicas y moleculares.^{32, 33}

El método serológico comúnmente utilizado es el *test* de microlinfocitotoxicidad según el cual se aíslan los linfocitos T y B de un individuo determinado empleando métodos como el de las perlas magnéticas. Después, se añaden a placas de ELISA, previamente recubiertas con una batería de sueros o anticuerpos monoclonales específicos, que permiten detectar los antígenos HLA de clase I y II, frecuentes en la población estudiada. A continuación se adiciona el complemento que se activa en aquellos pocillos donde se produjo la reacción antígeno-anticuerpo. La lisis celular ocurrida como resultado de la activación del complemento puede ser visualizada en el microscopio incorporando determinados colorantes a las células muertas. Actualmente, las técnicas fluorescentes emplean una mezcla de los colorantes vitales y no-vitales. El bromuro de etidio se incorpora al ADN de las células muertas (que aparecen de color rojo) y el anaranjado de acridina tiñe a las células vivas de color verde brillante. El tipaje del individuo depende de la numeración que se asigne a cada pocillo (2-8), según el porcentaje de células vivas y muertas.³²

El alto grado de polimorfismo del sistema de alelos que codifica para las moléculas del HLA no puede abarcarse en su totalidad mediante las técnicas serológicas. El advenimiento de las técnicas moleculares ha permitido estudiar al nivel alélico, el sistema mayor de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex* -MHC) presente en el individuo, dejando constancia de su amplio polimorfismo. Las técnicas moleculares más empleadas tienen un principio común: la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* -PCR). Como ejemplo de técnicas moleculares aplicadas al genotipaje HLA podemos mencionar: PCR-SSO y PCR-SSP. La primera se basa en la amplificación de la zona polimórfica del ADN por PCR y la hibridación con oligonucleótidos de secuencia específica (SSO) que se encuentran asociados a las membranas de nylon. La segunda emplea cebadores de secuencia específica (SSP) que detectan alelos específicos del HLA.³²

Actualmente, la técnica de PCR en tiempo real (*real time PCR*) ha sustituido, en gran escala, las técnicas moleculares anteriores. Esta técnica es una variante de la PCR que permite amplificar y cuantificar simultáneamente el producto de la reacción mediante el empleo de un fluoróforo. Esta sustancia, al ser excitada, permite medir la tasa de generación de uno o más productos específicos mediante sensores de fluorescencia ubicados en el termociclador luego de cada ciclo de amplificación.³³

Los métodos de biología molecular para la tipificación del HLA presentan múltiples ventajas sobre los serológicos. La biología molecular provee más información sobre las variaciones genéticas porque los anticuerpos disponibles en serología no permiten identificar todos los productos de los alelos del MHC. En el caso de las técnicas moleculares, el tipo de célula, la viabilidad celular y la expresión del antígeno sobre su superficie no son importantes. Los cebadores utilizados en esta metodología son fácilmente diseñados. Esta tecnología ofrece mayor confiabilidad, exactitud y flexibilidad de resolución.³²

En conclusión, el diagnóstico de la EC es complejo por la diversidad de las manifestaciones clínicas y por su similitud con otras enfermedades del tracto digestivo. Aunque las pruebas serológicas y la biopsia intestinal son suficientes para proponer un diagnóstico provisional, el genotipaje HLA-DQ2/DQ8 constituye una prueba confirmatoria útil gracias a su alto valor predictivo negativo. Aunque nuevos tratamientos para la EC son objeto de investigación, actualmente, la dieta libre de gluten continua siendo el tratamiento efectivo que conduce a la completa recuperación de los pacientes y a la reducción del riesgo de complicaciones adicionales.¹⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michael R. Shurin and Yuri Smolkin. Immune-Mediated Diseases: Where Do We Stand? *Advance Exp Med Biol.* 2007;601:3-12.
2. Setty M, Hormaza L, Guandalini, S. Celiac disease risk assessment, diagnosis, and monitoring. *Mol Diag Ther.* 2008;12:289-98.
3. Fasano A, Berti I, Gerarduzz T, Not T, Colletti R. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: A Large Multicenter Study. *Arch Intern Med.* 2003;163:286-92.

4. Catassi C. El mapa mundial de la enfermedad celíaca. *Act Gastroenterol Latinoam*. 2005;35:46-55.
5. _____. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet*. 1994;343:200-3.
6. Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, Cameron D, Catassi C, Dirks M, et al. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Consensus Report on Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:214-9.
7. Bai JC, Zeballos E, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing MJG, et al. WGO-OMGE Practice Guidelines. *World Gastroenterology News*. 2005;10:1-8.
8. Cintado A, Sorell L, Galván JA, Martínez L, Castañeda C, Fragoso T, et al. HLA DQA1*0501 and DQB1*02 in Cuban celiac patients. *Hum Immunol*. 2006;67(8):639-42.
9. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Coletti RB, Fasano A, Guardalini S, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:1-19.
10. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Inv*. 2007;117:41-9.
11. Schuppan D, Junker I, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterol*. 2009;137:1912-33.
12. Sollid LM, Korsby E. HLA susceptibility genes in coeliac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology*. 1993;105:910-22.
13. Cassinotti A, Birindelli S, Clerici M, Trabattoni D, Lazzaroni M, Ardizzone S, et al. HLA and autoimmune digestive disease: A clinically oriented review for Gastroenterologists. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:195-217.
14. Tosi R, Vismara D, Tanigaki N. Evidence that celiac disease is primarily associated with a DQ locus allelic specificity. *Clin Immunol Immunopathol*. 1983;28:395-404.
15. Gasbarrini G, Malandrino N, Giorgio V, Fundarò C, Cammarota G, Merra G, et al. Celiac disease: What's New about It? *Dig Dis*. 2008;26:121-7.
16. Wolters V, Wijmenga C. Genetic Background of Celiac Disease and Its Clinical Implications. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:190-5.
17. Koskinen L. Insights into the molecular genetics of celiac disease: applying family-and population-based strategie. Doctoral Tesis. Finland: University of Helsinki; 2009.
18. Fallang L, Bergseng E, Hotta K, Berg-Larsen A, Kim C, Sollid LM, et al. Differences in the risk of celiac disease associated with HLA-DQ2.5 or HLA-DQ2.2 are related to sustained gluten antigen presentation. *Nat Immunol*. 2009;10:1096-101.

19. Lavant EH, Carlson JA. A new automated human leukocyte antigen genotyping strategy to identify DR-DQ risk alleles for celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:1489-95.
20. Congia M, Cucca F, Frau F. A gene dosage effect of the DQA1*0501/DQB1*0201 allelic combination influences the clinical heterogeneity of coeliac disease. *Hum Immunol*. 1994;40:138-42.
21. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G, et al. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol*. 2009;70:55-9.
22. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;9:5-8.
23. Amundsen SS, Monsuur AJ, Wapenaar MC, Lie BA, Ek J, Gudjonsdottir AH, et al. Association analysis of MYO9B gene polymorphisms with celiac disease in a Swedish/Norwegian cohort. *Hum Immunol*. 2006;67:341-5.
24. Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: From gluten to autoimmunity. *Autoimm Rev*. 2008;7:644-50.
25. United European Gastroenterology. When is a coeliac a celiac? Report of a working group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam, 2001. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:1123-8.
26. Boscolo S, Lorenzon A, Sblattero D, Florian F, Stebel M, et al. Anti Transglutaminase Antibodies Cause Ataxia in Mice. *PLoS ONE*. 2010;5:1-4.
27. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:126-31.
28. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102:330-54.
29. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1185-94.
30. Piñol F, Paniagua M. Citocinas, gastritis crónica y *Helicobacter pylori*. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2000;16(3):184-9.
31. Schuppan D, Dennis MD, Kelly CP. Celiac Disease: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Nutritional Management. *Nutr Clin Care*. 2005;8:54-69.
32. Bonet-Rosello L, Martinez Z. Los métodos serológicos y moleculares en la tipificación de los antígenos leucocitarios humanos. *Bioquímica*. 2004;29:126-30.

33. Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, Forootan A, Jonak J, Lind K, et al. The real-time polymerase chain reaction. Mol Aspects Med. 2006;27:95-125.

Recibido: 11 de diciembre de 2011.

Aprobado: 2 de febrero de 2012.

Lic. *Sylvia Torres Odio*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Departamento de Genética Molecular, San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, La Habana, Cuba. CP 10 300.
sylviat@infomed.sld.cu