

PREVALÊNCIA DO HLA DQ2 E DQ8 EM PACIENTES PORTADORES DA DOENÇA CELÍACA, NOS SEUS FAMILIARES E NA POPULAÇÃO GERAL

The prevalence of HLA DQ2 and DQ8 in patients with celiac disease, in family and in general population

Lucila Arantes CECILIO², Mauro W. BONATTO^{1,2}

Trabalho realizado na ¹Clínica Gastroclínica e ²Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz – FAG, Cascavel, PR, Brasil.

DESCRIPTORIOS: Doença celíaca. Antígenos HLA.

RESUMO - Racional: A doença celíaca é síndrome disabsortiva, autoimune, caracterizada pela sensibilidade ao glúten. Apresenta quadro clínico amplo e causa multifatorial, incluindo fatores genéticos, imunológicos e ambientais. O fator genético é dado, em sua maioria, pelo antígeno de histocompatibilidade HLA DQ2 e DQ8. **Objetivo:** Avaliar a prevalência do HLA DQ2 e DQ8 em três diferentes grupos: portadores de doença celíaca, em seus familiares de primeiro grau e na população geral. **Método:** Análise retrospectiva a partir de um banco de dados informatizado onde foram avaliados dados sorológicos de 74 pacientes portadores de doença celíaca e 109 não celíacos. Os não celíacos foram subdivididos em dois subgrupos: os que possuíam familiares de primeiro grau com doença celíaca e os que não. Todos foram submetidos à pesquisa de sensibilidade genética dada pelo HLA DQ2 e pelo HLA DQ8. **Resultados:** A presença do HLA DQ2 e DQ8 foi identificada em 98,4% dos 74 pacientes celíacos; destes, 79,7% apresentavam apenas HLA DQ2; 8,1% apenas HLA DQ8 e 10,8% os dois antígenos de histocompatibilidade. No grupo dos familiares de celíacos, foram avaliados 29 pacientes, dentre os quais 89,6% apresentavam o HLA DQ2 e/ou DQ8; destes, 76% apenas o HLA DQ2, 10,3% apenas o HLA DQ8 e 3,4% apresentou os dois antígenos de histocompatibilidade. Na população geral sem familiares celíacos, foram avaliados 80 pacientes; dentre eles, 53,7% apresentaram o antígeno, sendo 41,2% apenas o HLA DQ2, 11,3% apenas o HLA DQ8 e 1,2% tanto o HLA DQ2 quanto o HLA DQ8. **Conclusão:** O alelo HLA DQ2/DQ8 se fez presente em 98,4% dos pacientes celíacos; 89,6% dos familiares de celíacos; e em 55,4% das pessoas da população geral sem familiares celíacos.

Correspondência:
Lucila Arantes Cecilio,
E-mail: lu_cecilio@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 26/02/2015
Aceito para publicação: 02/06/2015

HEADINGS - Celiac disease. HLA Antigens.

ABSTRACT - Background: Celiac disease is an enteropathy characterized by gluten sensitivity and broad clinical aspect. Has a multifactorial cause and depends on genetic, immunological and environmental factors for its development. The genetic influence is given mostly by the human leukocyte antigens HLA DQ2 and DQ8. **Aim:** To evaluate the prevalence of human leukocyte antigens DQ2 and DQ8 in three different groups: patients with celiac disease, first-degree relatives and the general population. **Method:** Retrospective analysis that evaluated serologic and endoscopic data of 74 patients with celiac disease and 109 non-celiac, which were subdivided into two subgroups: non-celiac who had first-degree relatives with celiac and non-celiac who did not. All patients underwent laboratory examination for screening genetic sensitivity given by HLA DQ2 and HLA DQ8 by. **Results:** The presence of HLA DQ2 and DQ8 was identified in 98,4% of 74 celiac patients, of which 79,7% had only HLA DQ2; 8,1% had only HLA DQ8 and 10,8% had both antigens histocompatibility. In the group of relatives of celiac patients, were included 29 patients; among them, 89,6% had HLA DQ2 and/or DQ8; 76% only the HLA DQ2, 10,3% only HLA DQ8 and 3,4% presented both human leukocyte antigens (HLA). **Conclusion:** HLA DQ2/DQ8 was present in 98,4% of celiac patients; 89,6% relatives of celiac family and in 55,4% of people from the general population without family celiac.

INTRODUÇÃO

Conhecida também por “intolerância ao glúten”, “espru não-tropical” ou “enteropatia induzida pelo glúten”, a doença celíaca (DC) é enteropatia autoimune enquadrada dentro das síndromes disabsortivas. Ela tem caráter permanente, e, só ocorre em pacientes geneticamente predispostos quando são expostos à dieta com glúten.

A doença envolve vários mecanismos em sua patogênese e com clínica variada. A DC depende basicamente de três aspectos fundamentais para tornar-se ativa: a ingestão de glúten – agente etiológico da doença –, disfunção na barreira da mucosa intestinal e predisposição genética (holótipos HLA DQ2/DQ8).

O glúten corresponde à mistura de proteínas encontradas no endosperma das sementes de cereais (trigo, centeio, cevada, aveia e outras). Dentre seus componentes, o principal é a gliadina que corresponde à fração tóxica e está diretamente envolvida na patogênese da DC.

A gliadina encontra a enzima transglutaminase tecidual (tTG) no lúmen intestinal, formando complexo macromolecular que pode ser reconhecido como antígeno pelas células apresentadoras de antígenos através de alelo do complexo principal de histocompatibilidade da classe II, sendo eles o HLA-DQ2 e HLA-DQ8.

Tomando como base os fatores desencadeantes da doença e sabendo a importância dos marcadores genéticos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 na fisiopatologia, iniciou-se coleta de dados a partir de largo estudo retrospectivo a fim de avaliar a incidência destes marcadores genéticos na população do oeste do estado do Paraná, Brasil, local em que a ingestão de glúten, os hábitos culturais e população geneticamente predisposta representam índice elevado.

O objetivo desta pesquisa foi avaliar a prevalência do HLA DQ2 e DQ8 em três diferentes grupos: portadores de doença celíaca, em seus familiares de primeiro grau e na população geral.

MÉTODOS

População

Foram estudados pacientes admitidos na Gastroclínica no período de janeiro de 2008 à maio de 2012 submetidos aos exames endoscópicos e sorológicos. Foram excluídos os que não apresentaram o resultado do exame sorológico e/ou os que apresentaram dados incorretos ou insuficientes para o desenvolvimento do estudo.

Banco de dados

Foram analisados retrospectivamente os registros de 183 pacientes, contidos em banco de dados informatizado no qual constavam registros pessoais, endoscópicos, sorológicos entre outras informações. Foram selecionadas as informações pessoais e as características sorológicas que faziam referência ao antígeno de histocompatibilidade. Todos os pacientes foram informados quanto à inserção prospectiva dos resultados em uma base de dados de pesquisa a ser utilizado para a investigação clínica.

Análise estatística

Os dados coletados foram analisados por meio de estatísticas descritivas com média aritmética, desvio-padrão, frequência bruta e percentual.

RESULTADOS

Durante os quatro anos de estudo, analisaram-se 414 prontuários com resultados sorológicos que informavam à presença e/ou ausência do HLA DQ2 e DQ8, bem como outras características que pudessem trazer informações adicionais ao estudo em especial o grau de parentesco dentre os pacientes avaliados. Duzentos e sessenta e três eram pacientes com DC, mas 189 foram excluídos por não apresentarem dados concretos e/ou não compatíveis com o estudo. Os outros 151 prontuários selecionados correspondiam aos pacientes da população geral que não apresentavam DC, os quais foram divididos em dois subgrupos: no primeiro estavam incluídos os pacientes da população geral sem DC mas com familiares de primeiro grau com ela (32), e no segundo subgrupo os pacientes que não apresentavam nem a DC e nem familiares de primeiro grau com DC (119). Excluindo-se aqueles que não se enquadravam aos critérios de inclusão do estudo, restaram 29 pacientes avaliados no primeiro subgrupo e 80 pacientes no segundo (Figura 1).

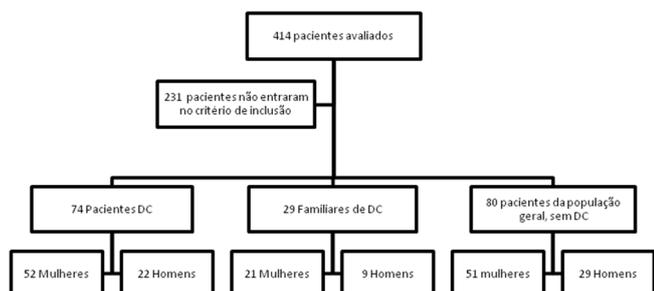


FIGURA 1 – Desenho do estudo com a população avaliada

Resultados sorológicos

No primeiro grupo avaliado - os com DC -, 73 (98,6%) apresentaram o antígeno de histocompatibilidade, sendo 59 (79,7%) com apenas o HLA DQ2, seis (8,1%) apenas com o HLA DQ8 e oito (10,8%) com ambos os marcadores de superfície (Figura 2).

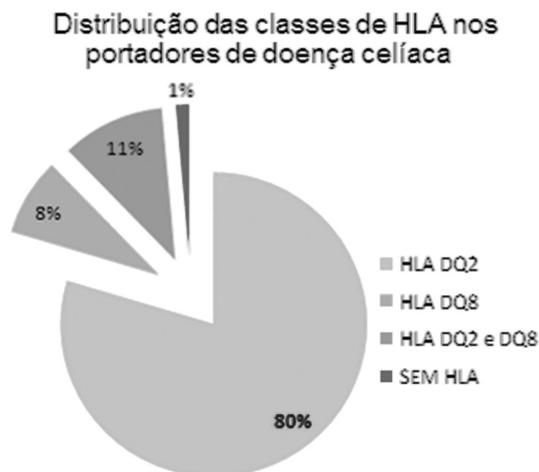


FIGURA 2 - Características dos antígenos de superfície nos celíacos

Dentre os pacientes não celíacos, mas com familiares de primeiro grau celíacos, 26 pacientes (89,7%) apresentaram os marcadores HLA, sendo 22 pacientes (76%) com apenas o HLA DQ2; três (10,3%) com o HLA DQ8 e um (3,4%) tanto com o HLA DQ2 quanto com o HLA DQ8.

No subgrupo dos não celíacos e sem familiares celíacos, 43 (53,7%) apresentaram o HLA, sendo que, destes, 33 (41,2%) tinham apenas HLA DQ2; nove (11,3%) apenas o HLA DQ8 e um (1,2%) ambos (Figura 3).

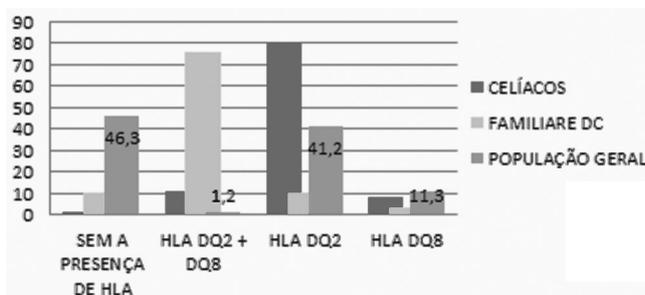


FIGURA 3 - Prevalência das diferentes classes de HLA nos três grupos (em %)

DISCUSSÃO

A DC é doença autoimune que tem como agente etiológico ambiental o glúten, presente no centeio, cevada, aveia e trigo. Apresenta forte influência genética e variações em seu fenótipo (de acordo com o estágio em que a doença se encontra); portanto, exige alto grau de suspeita pelo observador.

Três fatores estão envolvidos na patogênese: a ingestão de glúten; as alterações nas junções da mucosa intestinal - para que gliadina consiga atravessar a barreira e ativar o processo inflamatório -, e a presença do fator genético, dado por alguns HLA específicos.

A natureza humoral, hereditária e poligênica da DC tem grande influência no desencadeamento clínico. Os fatores genéticos, dado pelos marcadores de superfície HLA DQ2 e HLA DQ8 são encontrados em alto índice na população geral.

Nos pacientes celíacos com a doença ativa e que apresentam

tais marcadores, o glúten interage com o HLA causando resposta imune anormal na mucosa intestinal e lesão tecidual.

Dentre a população mundial, a tipagem HLA está presente em 98,6% dos pacientes com DC, tendo alto valor preditivo negativo. Além disso, na população geral que não tem o diagnóstico de DC, o HLA DQ2 e/ou o HLA DQ8 encontra-se presente em aproximadamente 40% da população, sendo que essa porcentagem aumenta dentre os pacientes que não são celíacos, mas que têm familiares de primeiro grau com ela.

Cabe lembrar que o HLA é uma característica genética, e, portanto, a presença dele dentro da população geral tem maior prevalência nos familiares de doentes celíacos; quanto mais próximos os familiares, maior é a prevalência do antígeno de histocompatibilidade.

Apesar da ausência dos HLA específicos terem alto valor preditivo negativo para o desenvolvimento da doença, eles não atuam como critério diagnóstico de confirmação, já que também estão presentes com alta prevalência na população geral.

No presente trabalho, pôde-se relatar a alta prevalência destes antígenos na região oeste do Paraná, Brasil, tanto nos pacientes celíacos quanto nos não celíacos.

Foram analisadas algumas características da população descrita, sua heterogeneidade genética, influências étnicas, ambientais e culturais, a fim de esclarecer o motivo da maior prevalência de tais antígenos nesta região em relação a outros locais descritos na literatura.

Quanto à etnia paranaense, observa-se que a colonização da região oeste ocorreu por volta de 1930, com o ciclo da madeira, e foi dada predominantemente por italianos e alemães. A cultura dessas etnias, bem como os hábitos alimentares, predominam até hoje nessa região, o que pode ser observado a partir da elevada ingestão de glúten – agente etiológico da doença. De acordo com dados do IBGE, a etnia da população de Cascavel é em 70,15% constituída por brancos, 26,25% por pardos, 2,59% por negros e 0,88% amarela. Atualmente dentro da etnia branca a maior porcentagem ainda é dada por italianos e alemães.

Sabe-se, de acordo com dados da literatura mundial, que a DC acomete predominantemente indivíduos brancos de origem caucasiana, na proporção de um para cada cem indivíduos.

Tomando como base tais informações, vê-se que a população predominante nessa região tem hábitos e características que prevalecem o desencadeamento da doença e/ou a elevada incidência de tais genes.

Ademais, cabe ressaltar que ocorreu compatibilidade entre os dados e resultados encontrados nos pacientes deste estudo e celíacos de outros países, no que diz respeito às características e distribuição do antígeno de histocompatibilidade.

Relata-se, por fim, a alta prevalência mundial e paranaense dos marcadores HLA DQ2 e DQ8, a qual varia de 20-40% da população, sem que isso signifique o desenvolvimento da doença celíaca.

CONCLUSÃO

O alelo HLA DQ2/DQ8 se fez presente em 98,4% dos pacientes celíacos; 89,6% dos familiares de celíacos; e em 55,4% das pessoas da população geral sem familiares celíacos.

REFERÊNCIAS

- Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(1):13–20.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;163:286-92
- Goldman A, et al. Tratado de medicina interna. Rio de Janeiro: Medci, 2001, cap. 11, p. 277-289.
- Green PH, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1731-1743.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010: Características da população – Amostra. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=pr>>. Acesso em 09 abr 2013.
- Instituto Paranaense do Desenvolvimento Econômico e Social. Caderno estatístico do município de Cascavel. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/link.php?codmun=410480>>. Acesso em 09 abr 2013.
- Kratzer W, Kibebe M, Akinli A, Porzner M, Boehm BO, Koenig W, Oetzuerk S, Mason RA, Mao R, Haenle MH. Prevalence of celiac disease in Germany: A prospective follow-up study. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(17):2612-20.
- Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2520-4.
- Miloto TM, Muri M, Oakes J, Spivey J, Covino J. Celiac disease: early diagnosis to the best possible outcome. *JAAPA.* 2012 Nov;25(11):43-7
- Nilsen EM, Lundin KE, Krajci P, Scott H, Sollid LM, Brandtzaeg P. Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. *Gut.* 1995;37(6):766–776
- Nobre SR, Silva T, Cabral JE. Doença celíaca revisitada. *J Port Gastroenterol.*, Set 2007, vol.14, no.4, p.184-193
- Romaldini CC, Barbieri D. Anticorpos séricos na doença celíaca. *Arq. Gastroenterol.*, Dez 1999, vol.36, no.4, p.258-264.
- Sdepanian VL, Morais MB, Fagundes U. Doença celíaca: características clínicas e métodos utilizados no diagnóstico de pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil. *J. Pediatr. (Rio J.)*, Abr 2001, vol.77, no.2, p.131-138.
- Setty M, Hormaza L, Guandalini S. Celiac Disease. Risk assessment, diagnosis and monitoring. *Mol Diag Ther* 2008; 12(5):289-98.
- Utiyama SRR, Reason IJTM, Kotze LMS. Aspectos genéticos e imunopatogênicos da doença celíaca: visão atual. *Arq. Gastroenterol.* vol.41 no.2, 2004.