

PREVALÊNCIA DO HLA DQ2 e DQ8: NOS PACIENTES PORTADORES DA DOENÇA CELÍACA, NOS FAMILIARES DOS PORTADORES DA DOENÇA CELÍACA E NA POPULAÇÃO GERAL – NO OESTE DO PARANÁ

CECILIO, Lucila Arantes¹
BONATTO, Mauro Willemann²

RESUMO

Introdução: A doença celíaca é uma enteropatia caracterizada pela sensibilidade ao glúten e com amplo aspecto clínico. Apresenta etiologia multifatorial e depende de fatores genéticos, imunológicos e ambientais para o seu desenvolvimento; sendo que, a influência genética é dada, na maior parte, pelo antígeno de histocompatibilidade (HLA) DQ2 e DQ8. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo avaliar a prevalência do antígeno de histocompatibilidade (HLA) DQ2 e DQ8 em três diferentes grupos do município de Cascavel-PR: portadores de doença celíaca, familiares de primeiro grau dos pacientes com doença celíaca e na população geral, no município. **Metodologia:** Análise retrospectiva a partir de um banco de dados informatizado da Gastroclínica de Cascavel-PR, no período 01 de janeiro de 2008 até 14 de maio de 2012, onde foram avaliados dados sorológicos e endoscópicos de 74 pacientes portadores de doença celíaca e 109 pacientes não celíacos, os quais foram subdivididos em dois subgrupos: não celíacos que possuíam familiares de primeiro grau com DC e os não celíacos que não possuíam familiares com DC. Tais pacientes, tanto celíacos quanto os não celíacos, foram submetidos ao exame laboratorial para 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% apresentavam apenas HLA DQ8 e 10,8% apresentavam 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: 76% apenas o HLA DQ2, 10,3% apenas o HLA DQ8 e 3,4% apresentou os dois antígenos de histocompatibilidade. Por fim, na população geral sem familiares celíacos, foram avaliados 80 pacientes, dentre os quais 53,7% apresentou o antígeno: 41,2% apenas o HLA DQ2, 11,3% apenas o HLA DQ8 e 1,2% apresentou tanto o HLA DQ2 quanto o HLA DQ8. **Conclusão:** Conclui-se que o alelo HLA DQ2/DQ8 está presente, na população oeste do Paraná, em 98,4% dos pacientes celíacos, 89,6% dos familiares de celíacos e em 55,4% dos pacientes da população geral sem familiares celíacos, baseado em um banco de dados informatizado da clínica Gastroclínica, na cidade de Cascavel-PR.

PALAVRAS-CHAVE: doença celíaca; antígeno de histocompatibilidade; DQ2 e DQ8.

PREVALENCE OF HLA DQ2 AND DQ8: THE HOLDERS OF CELIAC DISEASE PATIENTS, THE FAMILY OF DISEASE CARRIERS CELIAC AND GENERAL POPULATION - IN WEST PARANÁ

ABSTRACT

Introduction: Celiac disease is an enteropathy characterized by gluten sensitivity and broad clinical aspect. Has a multifactorial etiology and depends on genetic, immunological and environmental factors for its development, being that the genetic influence is given mostly by the human leukocyte antigens (HLA) DQ2 and DQ8. **Purpose:** The purpose of this study was to evaluate the prevalence of human leukocyte antigens DQ2 and DQ8 in three different groups of Cascavel-PR: patients with celiac disease, first-degree relatives of patients with celiac disease and the general population in the municipality. **Methodology:** Retrospective analysis from a computerized database of Gastric Cascavel-PR, between January 1, 2008 until May 14, 2012 that evaluated serologic and endoscopic data of 74 patients with celiac disease and non-celiac patients 109, which were subdivided into two subgroups: non-celiacs who had first-degree relatives with celiac and non celiac who did not have family in DC. Such patients, both as non-celiac celiac 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, 29 patients, of whom 89,6% had HLA DQ2 and/or DQ8 were evaluated: 76% only the HLA DQ2, 10,3% only HLA DQ8 and 3,4% presented both human leukocyte antigens (HLA). **Conclusion:** We conclude that HLA DQ2/DQ8 is present in the western Paraná's population, in 98,4% of celiac patients; 89,6% relatives of celiac family and in 55,4% of patients from the general population without family celiac, based on a computerized database of Gastroclínica in the city of Cascavel-PR.

¹ Médica graduada pela Faculdade Assis Gurgacz. E-mail: lu_cecilio@hotmail.com

² Professor Orientador.

KEYWORDS: celiac disease; human leukocyte antigens; DQ2 and DQ8.

1. INTRODUÇÃO

Muitos mecanismos estão envolvidos na patogênese e apresentação clínica da doença celíaca. Entretanto, a doença depende de três aspectos fundamentais para tornar-se ativa: ingestão de glúten – agente etiológico da doença-; disfunção na barreira da mucosa intestinal, e, uma predisposição genética (holótipos HLA DQ2/DQ8). Tomando como base os dados da literatura mundial relativos a estes fatores, sobretudo à alta prevalência genética na população geral (20-30%), iniciamos uma coleta de dados a partir de um largo estudo retrospectivo, a fim avaliar a incidência dos marcadores genéticos na população do Oeste do Paraná, local em que a ingestão de glúten, os hábitos culturais e população geneticamente predisposta representam um índice elevado.

2. MÉTODOS

2.1 POPULAÇÃO

Pacientes admitidos na Gastroclínica de Cascavel –PR no período de 01 de janeiro de 2008 até 14 de maio de 2012 que foram submetidos à exames endoscópicos e sorológicos para detectar a DC e a presença do antígeno de histocompatibilidade (HLA), respectivamente. Foram excluídos do estudo os pacientes que não apresentaram o resultado do exame sorológico e/ou os pacientes que apresentaram dados incorretos ou insuficientes para o desenvolvimento do estudo.

2.2 BANCO DE DADOS

Foram analisados retrospectivamente os registros de 183 pacientes, contidos em um banco de dados informatizados da Gastroclínica de Cascavel-PR, no qual constam registros pessoais, endoscópicos, sorológicos entre outras informações dos pacientes. No presente trabalho, selecionamos, dentre as informações pessoais e as características sorológicas da doença celíaca, os dados que faziam referência ao antígeno de histocompatibilidade. O resultado sorológico foi

avaliado a partir da presença ou ausência do fator genético predisponente da DC e intrínseco nas informações sorológicas, bem como a avaliação do tipo de antígeno encontrado, quando este estava presente. Todos os pacientes foram informados quanto a inserção prospectiva dos resultados em uma base de dados de pesquisa a ser utilizado para a investigação clínica.

2.3 ENDOSCOPIA E SOROLOGIA

A endoscopia do intestino delgado - sobretudo da segunda porção do duodeno -, permite a visualização das características e do quadro típico apresentado pelos portadores da doença celíaca; como a presença de uma mucosa plana ou quase plana, com criptas alongadas e aumento de mitoses, epitélio superficial cubóide, com vacuolizações, borda estriada borrada, aumento do número de linfócitos intraepiteliais e lâmina própria com denso infiltrado de linfócitos e plasmócitos (Marsh,1992).

Apesar da biopsia intestinal ser necessária para o diagnóstico, ela precisa ser complementada com outros fatores, como o quadro clínico e testes de anticorpos presentes no soro.

Mediante a avaliação sorológica é possível avaliar tanto os anticorpos intrínsecos à doença, como os anticorpos antitransglutaminase, antigliadina e antiendomísio, quanto à presença ou ausência do antígeno de histocompatibilidade (HLA) dos pacientes em questão, além de identificar, quando presente, se apresentam o HLA DQ2, DQ8 ou ambos.

2.4 ANÁLISE DO ANTÍGENO DE HISTOCOMPATIBILIDADE – HLA

A natureza hereditária e poligênica da DC tem grande influência no desencadeamento da doença. Alguns fatores genéticos de risco para a doença celíaca são encontrados em alto índice na população geral, como é o caso dos marcadores de superfície HLA-DQ2 e HLA-DQ8.

Nos pacientes suscetíveis e que apresentam a doença ativa, ocorre uma interação entre o glúten e os marcadores sorológicos, o que desencadeia uma resposta imune e apresenta lesão da mucosa intestinal como desfecho.

A tipagem HLA está presente em 98,6% dos pacientes com DC, tendo um 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 50% dos casos, sendo que essa porcentagem aumenta dentre os pacientes não celíacos, mas que tem familiares de primeiro grau com DC.

2.5 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA

A doença celíaca envolve uma ampla variedade de apresentação clínica, bem como diferenças no fenótipo, de acordo com o estágio em que a doença se encontra. O diagnóstico da doença celíaca muitas vezes exige alto grau de suspeita pelo observador, e, deve ser acompanhado da associação de dados clínicos e exames laboratoriais, sendo que a biópsia duodenal atua como padrão ouro nesse diagnóstico.

Apesar de a biópsia ser fundamental no diagnóstico, o teste de anticorpos sorológicos geralmente é o primeiro teste a ser realizado, onde avaliam-se os anticorpos antiendomisio, antigliadina e/ou antitransglutaminase, que se encontram presentes nos celíacos. Cabe lembrar que os testes sorológicos devem ser realizados enquanto o paciente mantiver o glúten na dieta, devido ao risco de falso negativo.

Na doença celíaca ativa, o resultado sorológico positivo deve ser acompanhado da biópsia intestinal, além da correlação clínica, a fim de firmar o diagnóstico.

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

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

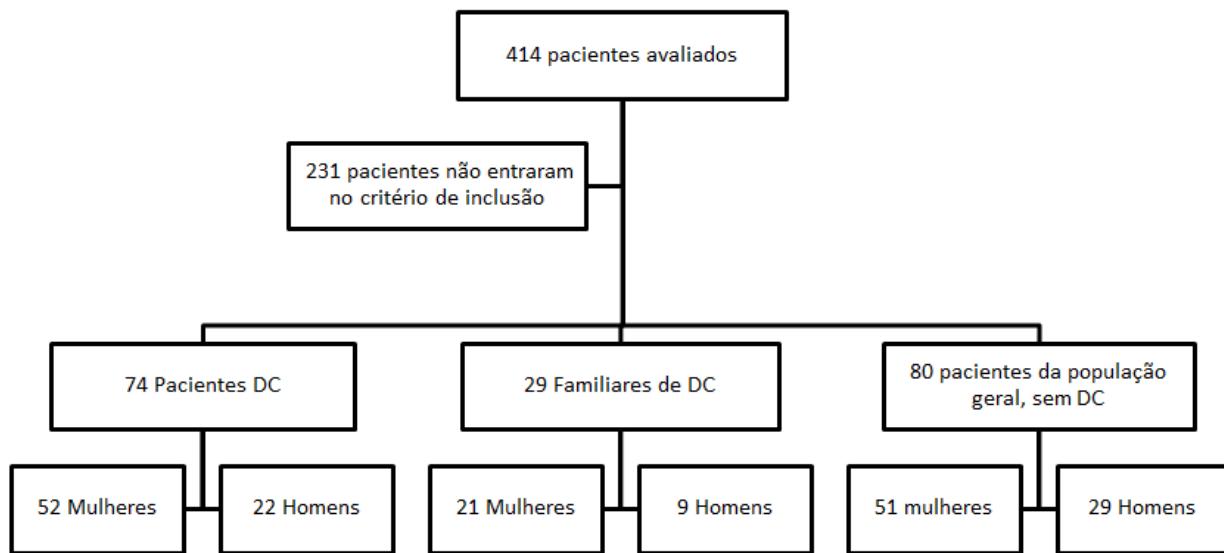
3. RESULTADOS

Durante os quatro anos avaliados, 414 pacientes foram selecionados, a partir do banco de dados, para a avaliação dos critérios a cerca da doença celíaca, sendo que estes foram submetidos à avaliação endoscópica e sorológica para o objetivo em questão.

Foram selecionados 263 pacientes que apresentavam DC, dentre os quais 189 foram excluídos por não apresentarem dados concretos e/ou compatíveis com os dados necessários para o estudo.

Dentro da população geral, foram selecionados 251 pacientes, os quais foram divididos em dois subgrupos: pacientes da população geral que apresentavam familiares de primeiro grau com a doença celíaca (32) e dos que não apresentavam (119). Ainda, excluindo aqueles que não entraram nos critérios de inclusão do estudo, restaram 80 pacientes avaliados neste último grupo e, 29 pacientes não celíacos, mas com familiares celíacos. (Figura 1).

Figura 1 – Seleção da população avaliada



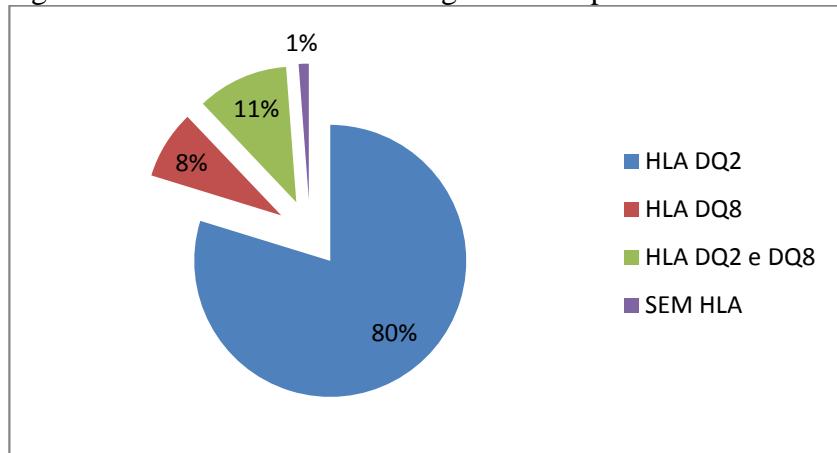
No primeiro grupo avaliado (DC), 73 (98,6%) pacientes apresentaram o antígeno de histocompatibilidade, onde 59 (79,7%) apresentaram apenas o HLA DQ2, 6 (8,1%) apenas o HLA DQ8 e 8 (10,8%) ambos os marcadores de superfície (Figura 2).

Dentre os pacientes não celíacos, mas com familiares de primeiro grau celíacos, 26 pacientes (89,7%) apresentaram os marcadores HLA, situação na qual 22 pacientes (76%) apresentaram apenas o HLA DQ2; 3 pacientes (10,3%) apenas o HLA DQ8 e 1 paciente (3,4%) tanto o HLA DQ2 quanto o HLA DQ8.

Por fim, no subgrupo dos não celíacos e sem familiares celíacos, 43 pacientes (53,7%) apresentaram o HLA, sendo que, destes, 33 (41,2%) apresentaram apenas HLA DQ2; 9 (11,3%) apenas o HLA DQ8 e 1 (1,2%) ambos. (Figura 3)

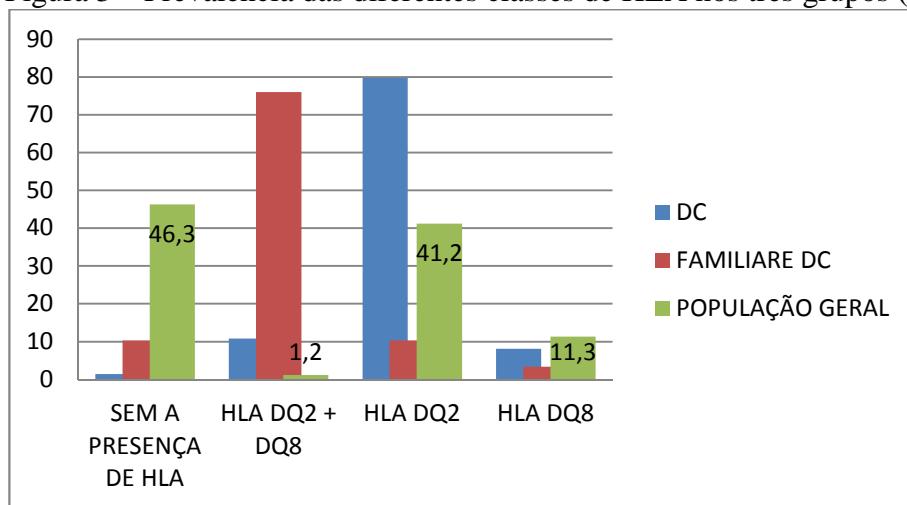
As características quanto ao sexo, bem como a organização dos dados, estão contidas nas figuras abaixo.

Figura 2 – Características dos antígenos de superfície nos celíacos



Fonte: Dados da Pesquisa

Figura 3 – Prevalência das diferentes classes de HLA nos três grupos (em %)



Fonte: Dados da Pesquisa

4. DISCUSSÃO

A doença celíaca é uma doença autoimune que apresenta como agente etiológico ambiental o glúten, presente no centeio, cevada, aveia e no trigo. A patogênese da doença celíaca envolve a presença de três fatores: a ingestão de glúten; as alterações nas junções da mucosa intestinal - para que gliadina consiga atravessar a barreira e ativar processo inflamatório-, e, a presença do fator genético dado por alguns HLA específicos. Analisando tais características, podemos concluir que o distúrbio tem como base uma forte influência genética, ambiental e humoral.

O quadro clínico da doença é caracterizado, na prática, por características heterogêneas e individuais, e, algumas vezes ocorre concomitantemente com outras doenças autoimunes.

Os marcadores humorais como os anticorpos envolvidos na doença celíaca, e, os marcadores de superfície presentes no soro, HLA- DQ2 e HLA-DQ8, exercem um importante papel no desencadeamento da doença. Aproximadamente 99% dos pacientes celíacos apresentam tais抗ígenos de histocompatibilidade, sendo que, a ausência destes HLA tem alto valor preditivo negativo para o desenvolvimento da doença, apesar de não atuarem como critério diagnóstico de confirmação, já que também estão presentes, com alta prevalência, na população geral.

Cabe lembrar, que a presença do HLA dentro da população geral tem maior prevalência nos familiares de doentes celíacos, sendo que quanto mais próximos os familiares, maior é a prevalência do抗ígeno de histocompatibilidade.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

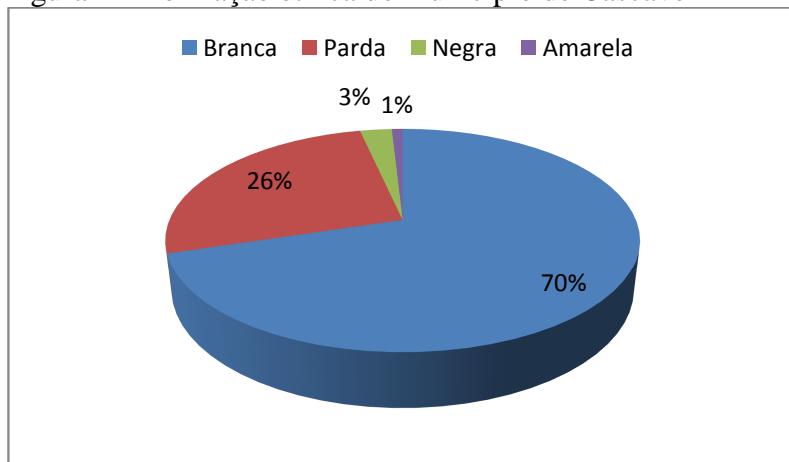
O HLA é uma característica adquirida geneticamente, e, nos pacientes celíacos com a doença ativa, o glúten interage com o HLA causando uma resposta imune anormal da mucosa e lesão tecidual.

No presente trabalho, pudemos relatar a alta prevalência destes抗ígenos na região Oeste do Paraná, tanto nos pacientes celíacos quanto nos que não são acometidos por tal afecção.

Devido à heterogeneidade genética e ambiental da doença, e, aliado às influências étnicas, alimentares e culturais presentes em nossa região, analisamos algumas características da população estudada, a fim de desvendar a alta prevalência de tais抗ígenos de histocompatibilidade em nossa região; sobretudo na dominância de tais marcadores dentro da população geral do Oeste do Paraná, em comparação com a população mundial.

A colonização da região Oeste do PR ocorreu por volta de 1930, com o ciclo da madeira, e, foi dada, predominantemente, pelos italianos e alemães. A cultura dessas etnias, bem como hábitos alimentares, predomina até hoje em nossa região, com uma elevada ingestão de glúten – agente etiológico da doença-, presente no trigo, centeio, aveia e cevada. De acordo com dados do IBGE, a etnia da população de Cascavel é dada em 70,15% por brancos, 26,25% por pardos, 2,59% por negros e 0,88% pela etnia amarela [1] (FIGURA 4); sendo que, atualmente, dentro da etnia branca a maior porcentagem ainda é dada por italianos e alemães. Tomando como base tais informações, vemos que a população predominante em nossa região tem hábitos e características que prevalecem o desencadeamento da doença e/ou a elevada incidência de tais genes.

Figura 4 – Formação étnica do município de Cascavel – PR



Fonte: Dados da Pesquisa

Ademais, cabe ressaltar que dentro do grupo dos pacientes celíacos ocorreu uma compatibilidade nos dados encontrados na região Oeste do Paraná com a literatura mundial, no que se referem às características e distribuição do antígeno de histocompatibilidade nestes pacientes. Além disso, a presença do HLA nos doentes celíacos é dado, sobretudo, pelo HLA DQ-2 (90-95%), quando comparado ao HLA-DQ8 (FIGURA 2).

REFERÊNCIAS

- COLLIN, P; REUNALA, T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. **Am J Clin Dermatol.** v. 4, n. 1, p. 13-20, 2003.
- FASANO A; BERTI, I; GARARDUZI, T; et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** v. 163, p. 286-92, 2003.
- GOLDMAN; AUSIELLO, et al. **Tratado de medicina interna.** Rio de Janeiro: Medci, 2001.
- GREEN, P. H.R.; CELLIER,C. Celiac Disease. **N Engl J Med** v. 357, p. 1731-1743, October, 2007.
- 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.
- 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.
- KRATZER, W et al. Prevalence of celiac disease in Germany: A prospective follow-up study. **World J Gastroenterol.** v. 19, n. 17, p. 2612-20, 2013.

LEFFLER DA, SCHUPPAN D. Update on serologic testing in Celiac Disease. **Am J Gastroenterol** v. 105, p. 2520-4, 2010.

MILITO, TM; MURI, M, OAKES, J; SPIVEY, J; COVINO, J. Celiac disease: early diagnosis to the best possible outcome. **JAAPA**. v. 25, n. 11, p. 43-7, nov, 2012.

NOBRE, S. R.; SILVA, T.; CABRAL, J.E. Doença celíaca revisitada. **J Port Gastroenterol**. v.14, n.4, p.184-193, Set 2007.

NILSEN, EM et al. Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. **Gut**. v. 37, n. 6, p. 766–776, 1995.

ROMALDINI, CC; BARBIERI, D. Anticorpos séricos na doença celíaca. **Arq. Gastroenterol.**, , v.36, n.4, p.258-264, Dez 1999.

SETTY M, HORMAZA L, GUANDALINI S. Celiac Disease. Risk assessment, diagnosis and monitoring. **Mol Diag Ther** v. 12, n. 5, p. 289-98, 2008.

SDEPANIAN, V.L.; MORAIS, M.B.; FAGUNDES, U. Doença celíaca: características clínicas e métodos utilizados no diagnóstico de pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil. **J. Pediatr.** (Rio J.), v.77, n.2, p.131-138. Abr 2001.

UTIYAMA SRR; REASON IJTM; KOTZE LMS. Aspectos genéticos e imunopatogênicos da doença celíaca: visão atual. **Arq. Gastroenterol**. v.41 n.2, 2004.