

PREVALENCIA DE HLA-DQ2/DQ8 EN PACIENTES CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD CELÍACA QUE CONCURRIERON A LA FUNDACIÓN PARA EL PROGRESO DE LA MEDICINA EN EL PERIODO 2015-2018

Matheu Blanco MC¹; Olivero V²; Spada A³; Peano NA⁴

RESUMEN

Introducción: la enfermedad celíaca (EC) es un desorden sistémico inmunomediado producido por gluten y prolaminas relacionadas, en personas genéticamente predispuestas. El diagnóstico se basa en la clínica del paciente, serología y biopsia de duodeno. Como marcadores serológicos, se utilizan anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (a-tTG), anti péptidos de gliadina deaminados (a-DGP) y anti-endomisio (EMA). El estudio genético del antígeno leucocitario humano (HLA) complementa el diagnóstico; la susceptibilidad genética está asociada a la presencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Los objetivos fueron: establecer la prevalencia de estos HLA en los pacientes estudiados, analizar prevalencia de sexo en los portadores de dichos alelos, determinar los rangos etarios con mayor sospecha clínica de EC y observar correspondencia entre serología y tipificación de HLA. **Materiales y métodos:** se realizó un estudio retrospectivo, transversal y analítico sobre 117 pacientes con sospecha de EC que concurren al laboratorio entre enero de 2015 y enero de 2018 con solicitud de tipificación de HLA-DQ. Además, del total de pacientes, 34 contaban con marcadores serológicos. Para el análisis estadístico se utilizó *Infostat Profesional versión 2018*. **Resultados:** del total de pacientes portadores del alelo de susceptibilidad (n=62), 60% fue DQ2 y 40% DQ8. Tanto en el grupo de portadores como en el de no portadores, predominó el sexo femenino 3-4:1, aunque no hubo diferencia significativa al comparar entre ambos grupos (DQ2 vs. DQ8). No se encontraron diferencias significativas entre rangos etarios. Los pacientes con serología positiva (a-tTG y EMA) portaron los haplotipos susceptibles (7 pacientes DQ2 y 1 DQ8). **Conclusiones:** los resultados fueron comparables a lo reportado en la literatura para pacientes celíacos excepto, por la prevalencia de HLA-DQ8 en la población estudiada, que fue superior a la esperada. Es importante considerar que nuestros resultados se refieren a pacientes con sospecha de EC (sin diagnóstico certero) y no a la población general.

Palabras clave: enfermedad celíaca, HLA DQ, anti-transglutaminasa tisular.

¹Licenciada en Bioquímica Clínica - Laboratorio de Inmunología – Fundación para el Progreso de la Medicina – Córdoba - Argentina.

²Bioquímica especialista en inmunología - Laboratorio de Inmunología – Fundación para el Progreso de la Medicina – Córdoba - Argentina.

³Bioquímica especialista en inmunología – Nuevo Hospital San Antonio de Padua – Río Cuarto –Córdoba - Argentina.

⁴Bioquímica especialista en inmunología - Laboratorio de Inmunología – Fundación para el Progreso de la Medicina – Córdoba - Argentina.

✉ María Celeste Matheu Blanco
macematheu@hotmail.com

BIOQUINFORMA DIGITAL

Publicación on-line del Colegio de Bioquímicos de la Provincia de Córdoba (ISSN: 2344-9926)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico mediado por el sistema inmune, desencadenado por el gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente predispuestos^{1,2}. Se caracteriza por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas, anticuerpos específicos, haplotipos de antígeno leucocitario humano (HLA) DQ2 o DQ8 y enteropatía¹. Es una enfermedad crónica que provoca la inflamación en la mucosa del intestino

delgado³. Se presenta en todos los grupos etarios. Afecta al 1-3% de la población y la mayoría de los casos se mantienen sin diagnóstico hasta la edad adulta, siendo más frecuente en mujeres que en hombres en una relación 2-3:1⁴⁻⁶.

El diagnóstico de EC se basa en la clínica del paciente, la serología y la endoscopia con biopsia de duodeno². Dentro de los marcadores serológicos, los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (a-tTG) de tipo Inmunoglobulina (Ig) A son los de primera elección en la pesquisa de pacientes con sospecha de EC^{2,7}. Los anticuerpos anti-endomisio (EMA) son determinados por inmunofluorescencia indirecta (IFI), método costoso y operador dependiente, por lo cual no se utilizan como serología de primera línea, sino preferentemente para confirmar el resultado de a-tTG IgA⁷. En los años 70 los anticuerpos anti-gliadina (AGA) eran los más utilizados, pero su uso no está recomendado en la actualidad por su baja sensibilidad y especificidad comparada con los anticuerpos ya nombrados⁶. Actualmente, se emplea la determinación de los anticuerpos anti péptidos de gliadina deaminados (a-DGP), ya que poseen una mejor sensibilidad y especificidad⁸. Estos anticuerpos pueden ser de clase IgA e IgG. Debido a que en 2-3% de individuos con EC está reportada la existencia de déficit de IgA, se recomienda en estos pacientes determinar a-tTG IgG o a-DGP IgG^{2,9}. Los anticuerpos a-DGP se utilizan como segundo test diagnóstico⁷, y como prueba complementaria, especialmente en niños menores de 2 años⁸. No siempre el nivel de los anticuerpos está directamente relacionado con el estado de la mucosa intestinal, pero sí son de gran utilidad en la monitorización de la dieta libre de gluten, ya que con transgresiones mínimas, se puede detectar su elevación, aunque no en todos los casos¹⁰. La prueba de oro para el diagnóstico de EC es la biopsia de duodeno, aunque se estima que títulos de a-tTG IgA superiores a diez veces el valor de corte son capaces de predecir la atrofia vellositaria¹¹.

La versión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en humanos es el antígeno leucocitario humano (HLA), un complejo génico altamente polimórfico y que se encuentra en todos los vertebrados. Controla la expresión de moléculas que desempeñan un rol fundamental en las interacciones celulares que inducen y regulan la respuesta inmune a través del procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T¹². La tipificación de HLA complementa el diagnóstico de EC¹³. El HLA está codificado en

el brazo corto del cromosoma 6 y se clasifican en clase I, II y III; dentro de los HLA clase II se encuentran los HLA-DQ¹³. La EC tiene una fuerte asociación con el HLA; la determinación más importante de susceptibilidad genética es la presencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8⁵ ya que estas moléculas intervienen en el mecanismo fisiopatogénico de la enfermedad.

La deficiencia de poliendopeptidasas en el jugo gástrico, pancreático y aquellas que forman parte del borde en cepillo, impide la degradación completa del gluten, y 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 permeabilidad celular, favorecerán el paso de estos péptidos a la lámina propia, donde serán sustrato de la enzima transglutaminasa tisular 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 (CPA). Las CPA localizadas en la lámina propia pueden presentar péptidos deaminados y/o el complejo péptido-enzima. Los linfocitos T CD4+ se activan y desencadenan una respuesta de linfocitos T cooperadores de tipo 1 (Th1), caracterizada por la producción de AGA y a-tTG así como por la liberación de interferón gamma (IFN γ). El IFN 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 T⁴.

En la población caucásica prácticamente todas las personas con EC poseen los heterodímeros HLA-DQ2 (95%) o HLA-DQ8 (5%). Por lo tanto, ser portador de otro heterodímero distinto descarta la enfermedad en más de 99%¹⁴. Aproximadamente el 90% de las personas que padecen EC portan el HLA DQ2.5 (DQ A1*05:01-DQB1*02:01); el resto porta el HLA DQ2.2 (DQ A1*02:01-DQB1*02:02) o el DQ8 (DQA1*03:01-DQB1*03:02)¹⁵. Los pacientes celíacos carentes de ambas moléculas representan solo el 0.5%⁴. La determinación de HLA-DQ en Argentina no se realiza de rutina por su alto costo y porque por sí mismo no define la enfermedad⁷, pero es recomendada para el tamizaje en personas de alto riesgo de desarrollarla; como parientes de primer grado, pacientes con otras enfermedades autoinmunes y/o genéticas tales como Síndrome de Down y Síndrome de Turner^{10,16}. El uso de esta

determinación se reserva para descartar la enfermedad en casos con histología no concluyente; en aquellos que comenzaron la dieta libre de gluten cuya serología puede ser negativa¹⁷ y/o para descartar la presencia de otras enfermedades gastrointestinales de similar presentación. La presencia de los alelos HLA-DQ2/DQ8 es una condición necesaria, pero no suficiente para desarrollar EC⁴.

Los objetivos de este trabajo fueron: identificar la prevalencia de HLA-DQ2 y DQ8 en pacientes que concurrieron al laboratorio entre enero de 2015 y enero de 2018 con pedido de tipificación de HLA-DQ, estudiar prevalencia de sexo en los pacientes portadores de dichos alelos, determinar el rango etario de sospecha de EC y evaluar correspondencia entre la serología para EC y la tipificación de HLA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y analítico.

Muestra

Se evaluaron 117 pacientes con franja etaria entre 2 y 81 años que concurrieron, entre enero de 2015 y enero de 2018, al laboratorio de la Fundación para el Progreso de la Medicina, de Córdoba capital, con solicitud para la tipificación de haplotipos HLA-DQ por sospecha de EC. Se contaba con datos serológicos en 34 de los pacientes estudiados, los cuales se utilizaron para evaluar coincidencia entre portadores de genotipo de susceptibilidad y serología; el resto de los pacientes tuvo que ser excluido para este análisis por carecer de los resultados.

Métodos

La extracción del DNA genómico se llevó a cabo a partir de muestras de sangre periférica anticoaguladas con EDTA por la técnica de *salting out*. La concentración final de DNA estuvo comprendida entre 10 y 200 ng/μL.

Para la tipificación de los alelos HLA-DQ se utilizó el equipo *Lifecodes HLA-DQA1/B1 SSO typing kit* basado en tecnología Luminex. La técnica se basa en la hibridación con sondas SSO del ADN monocatenario marcado obtenido por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) durante la amplificación. Las sondas están unidas a microesferas Luminex. La tipificación se realiza de acuerdo a las indicaciones del fabricante. Los

datos fueron analizados utilizando *Lifecodes Match It! DNA Software v1.2*.

Los anticuerpos a-tTG IgA e IgG se determinaron utilizando un equipo de ELISA comercial (ORGENTEC, Mainz, Alemania). El ensayo se realizó siguiendo las instrucciones dadas por el fabricante. Las muestras con concentraciones superiores a 10 UI/mL se consideraron positivas. Los EMA IgA e IgG se determinaron por IFI en improntas comerciales de esófago de mono (ORGENTEC, Mainz, Alemania). Los sueros se diluyeron previamente 1/5 en tampón fosfato salino (PBS) pH 7.2.

Análisis estadístico: para el análisis estadístico, las variables cualitativas se trabajaron con frecuencias absolutas (número de casos) y con frecuencias relativas (porcentajes). Para analizar la asociación entre las variables se empleó la prueba de Chi cuadrado. Para variables cuantitativas se utilizó el promedio \pm desvío estándar y los valores mínimos y máximos observados. Se evaluó normalidad de las variables cuantitativas mediante las pruebas de Shapiro Wilks y Kolmogorow Smirnov. Para el análisis de más de dos variables cuantitativas se empleó el tests de Kruskal Wallis para probar las hipótesis estadísticas planteadas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El programa estadístico utilizado fue *Infostat Profesional versión 2018*¹⁸.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 117 pacientes, de los cuales 84 fueron mujeres (72%) y 33 fueron varones (28%). El promedio de edad fue de 33 ± 21 años; con un mínimo de 2 años y un máximo de 81 años.

Del total, 55 (47%) pacientes no tenían alelos de susceptibilidad. De los 62 (53%) restantes, 37 portaron DQ2 y 25 DQ8, siendo el 60% y 40% del total de portadores respectivamente. Ninguno de los individuos incluidos en este estudio poseía ambos alelos (Figura I).

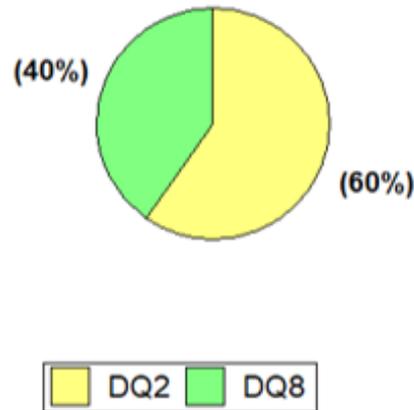
Como se puede observar en la Figura II, en todos los grupos (portadores DQ2, portadores DQ8 y no portadores) el predominio de sexo fue femenino 3-4:1. Al comparar el predominio femenino entre los grupos susceptibles (DQ2 vs. DQ8) las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,494$).

Cuando se analizaron las edades de los pacientes según los resultados de HLA-DQ (portadores y no portadores), se observó que, si bien los

portadores de DQ8 tenían en promedio más edad que los de DQ2 o no portadores, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,493$). El promedio de edad de los individuos con DQ8 fue de 37 ± 21 años, con DQ2 31 ± 23 años y el de aquellos con resultados negativos 33 ± 21 años.

Al categorizar las edades para analizar cuál fue la

Figura I. Porcentaje de pacientes con resultados positivos para HLA-DQ2 y DQ8



frecuencia de sujetos en cada grupo etario, se observó que el 55% era menor de 40 años (Tabla 1).

Cuando se analizó la variable edad entre los diferentes grupos de portadores de alelos DQ2/DQ8, se encontró que las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas ($p=0,705$). Los pacientes de los cuales no se tuvieron datos ($n=18$) fueron excluidos (Figura III).

De los 117 pacientes incluidos en el estudio, 34 contaban con datos serológicos (a-tTG y EMA en todos los casos). Al relacionar la tipificación para el HLA-DQ con el análisis serológico, se obtuvieron los siguientes resultados ($n=34$): de los portadores de DQ2 ($n=16$) el 47% presentó ambos anticuerpos positivos, de los portadores de DQ8 ($n=5$) sólo el 20% fue positivo y de los pacientes no portadores ($n=13$) el 100% obtuvieron resultados negativos para los dos marcadores (Figura IV). Las diferencias encontradas entre portadores/no portadores y los resultados serológicos positivos/negativos, fueron estadísticamente significativas ($p=0,0122$). Visto de otra manera, de los 34 pacientes analizados en este tópico, 8 fueron seropositivos, todos portadores de haplotipos de susceptibilidad (7 HLA DQ2 y sólo 1 HLA DQ8).

DISCUSIÓN

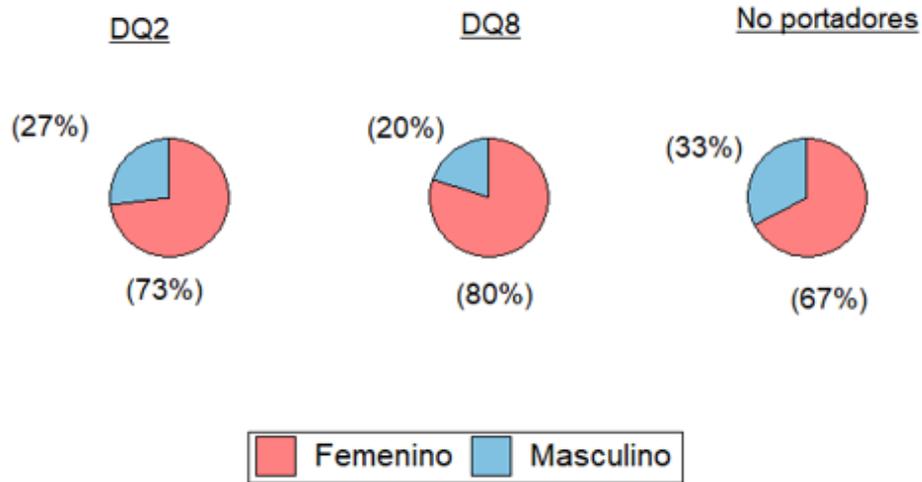
Está reportado que la patogénesis de la EC depende de la presencia de genes HLA DQ2 y DQ8. En contraste, la ausencia de éstos tiene un valor predictivo negativo cercano al 100%, prácticamente excluyendo el diagnóstico de celiaquía¹⁹.

Almeida FC y col.²⁰ sugieren que aproximadamente el 90-95% de los pacientes celíacos portan HLA DQ2 y el resto HLA DQ8. Estas frecuencias son similares a las encontradas en trabajos realizados sobre poblaciones europeas, donde el 90% de los pacientes celíacos portan el heterodímero DQ2 mientras que al resto se le atribuye la portación de DQ8²¹. A diferencia de éstos, Suárez Sánchez MJ y col.²² reportan una mayor prevalencia de DQ8 en una población de Costa Rica. Si bien en el presente estudio los pacientes acudieron por sospecha de EC sin tener definido aún el diagnóstico, se pudo determinar que la prevalencia de alelos DQ2 fue menor y la de DQ8 fue mayor que la reportada en la mayoría de los trabajos publicados hasta la actualidad.

Es importante aclarar que los pacientes incluidos en el estudio fueron referidos al laboratorio encontrándose en evaluación por sospecha de EC. El diagnóstico no está confirmado por lo que no pueden extrapolarse los resultados obtenidos a dicha patología.

Muchas de las investigaciones realizadas en EC indican que ésta es más frecuente en mujeres que en varones, en una relación 2:1, posiblemente debido a la herencia HLA DQ²³⁻²⁵. Los datos obtenidos en el presente trabajo pudieron corroborar lo mencionado en la bibliografía debido a que en pacientes portadores de haplotipos de susceptibilidad (ya sea DQ2 o DQ8) el sexo femenino fue el predominante.

Figura II. Distribución por sexo según los resultados de HLA-DQ.



Se pudo observar también que la mayoría de los pacientes (55%) que concurren al laboratorio con sospecha de EC tenía menos de 40 años. Esto no indica que la enfermedad sea más frecuente en ese rango etario, sino que, probablemente la sospecha de dicha enfermedad es mayor en edades tempranas donde son frecuentes los signos y síntomas clásicos.

La epidemiología de la EC sigue un modelo de *iceberg* ya que por cada caso diagnosticado quedan sin diagnosticar una media de 5 casos, quizás por sintomatología atípica, mínima, o ausente²⁶.

Tabla 1. Porcentaje de pacientes según rango etario.

Rango etario	N	%
Recién nacidos - Adolescentes (≤ 18 años)	30	26
Adulto Joven (19 - 40 años)	34	29
Adulto (41 - 65 años)	23	20
Adulto mayor (≥ 66 años)	12	10
Sin datos	18	15

Figura III. Porcentaje de pacientes según rango etario de acuerdo a los resultados de HLA-DQ.

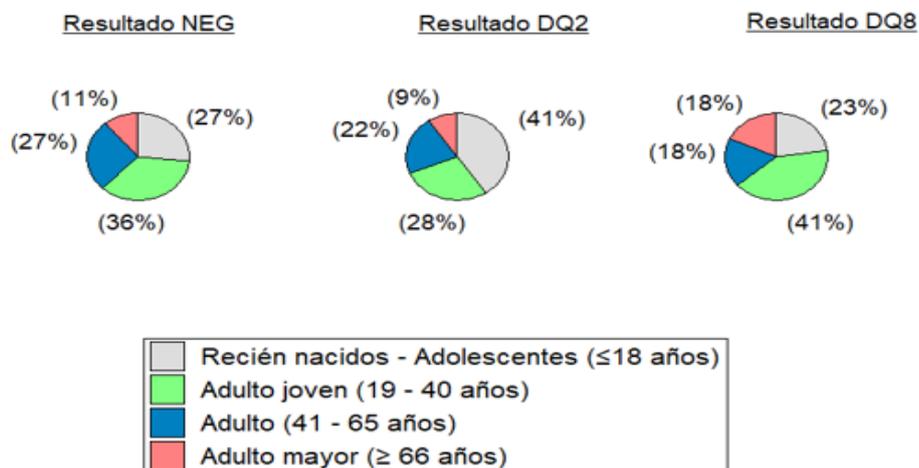
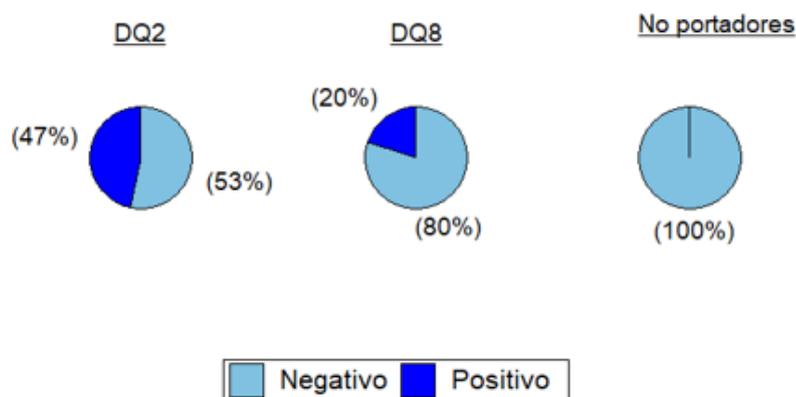


Figura IV. Porcentaje de pacientes seropositivos (atTG y EMA) y seronegativos, según sean portadores (HLA-DQ2 o DQ8) o no portadores.



Un estudio reciente realizado por Anderson y col.²⁷ sugiere que la tipificación de HLA combinada con la serología confirmatoria podría disminuir el número de endoscopías innecesarias. Las guías de ESPGHAN de 2012 sugieren que en niños sintomáticos con niveles de a-tTG IgA 10 veces superiores al valor de corte, EMA IgA positivo y HLA DQ2 y/o DQ8 positivo, puede omitirse la realización de la biopsia para diagnóstico de la enfermedad²⁸. Respecto de la asociación entre la presencia de haplotipos susceptibles y serología positiva, hubo coincidencia con lo reportado en la bibliografía, todos los pacientes con serología positiva eran portadores de los haplotipos de susceptibilidad, y a la inversa no todos los pacientes portadores de DQ2 y/o DQ8 eran positivos para los mencionados anticuerpos.

Los resultados obtenidos sobre el conjunto de pacientes estudiados en este trabajo fueron comparables a lo reportado en la literatura, donde predominó el sexo femenino en una relación 3-4:1, no se encontró diferencia significativa entre los rangos etarios para ambos haplotipos, todos los pacientes con serología positiva fueron portadores de los haplotipos DQ2 o DQ8 y ninguno de los no portadores presentó anticuerpos positivos. Un dato saliente y diferente de lo reportado en otras poblaciones, es que en los pacientes que concurren al laboratorio el porcentaje de portadores de HLA DQ8 fue superior a lo esperado. Es importante considerar que nuestros resultados se refieren a pacientes

con sospecha de EC (sin diagnóstico certero) y no a la población general.

Agradecimientos

A la Fundación para el Progreso de la Medicina, por el apoyo brindado.

Al Dr. Jorge Zarzur por su importante aporte.

A Lourdes Aparicio por su colaboración con el análisis estadístico.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Philips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *JPGN* 2012;54:136-60.
2. Moscoso F, Quera R. Enfermedad celíaca: revisión. *Rev. Med. Clin. Condes* 2015;26:613-27.
3. Murad H, Jazairi B, Khansaa I, Olabi D, Khouri L. HLA-DQ2 and HLA-DQ8 genotype frequency in Syrian celiac disease children: HLA-DQ relative risks evaluation. *BMC Gastroenterol* 2018;18:70.
4. Torres Odio S, Martínez Córdova Z. Base genética de la enfermedad celíaca en el diagnóstico. *Rev Cubana Med* 2012;51:170-82.
5. Bosca-Watts MM, Minguez M, Planelles D, Navarro S, Rodriguez A, Santiago J, et al.

- HLA-DQ: Celiac disease vs inflammatory bowel disease. *WJG* 2018;24(1):96-103.
6. Peano NA, Collino CJG, Mercado LG, Vettorazzi L. Eficacia del cordón umbilical humano como sustrato para detección de anticuerpos anti endomisio. *ABCL* 2012;46(3):353-7.
 7. Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de enfermedades crónicas No Transmisibles. Documento de consenso de enfermedad celiaca 2017. Ministerio de salud presidencia de la nación. [citado 10 ene 2019] Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001142cnt-documento_de_consenso_2017.pdf
 8. Raimondo N, Zanotti N, Kohn J, Cassinerio A. Exactitud diagnóstica de anticuerpos anti transglutaminasa tisular y determinación del valor positivo alto en población pediátrica. 2017. [citado 30 Nov 2018]. Disponible en: <http://cobico.com.ar/wp-content/archivos/2017/09/EXACTITUD-DIAGN%C3%93STICA-DE-ANTICUERPOS.pdf>
 9. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105(12):2520-4.
 10. Polanco Allué I, Ribes Koninckx C. Enfermedad celíaca. En: *Protocolos diagnósticos-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. Madrid. SEGHNPAEP. 2010 ERGON. P. 3746. [citado 12 Dic 2018] Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/celiaquia.pdf>
 11. Rodríguez Sáez L. Enfermedad celiaca. *IT de Sistema Nacional de Salud* 2010;34(2):49-59. [citado 13 Oct 2018] Disponible en: https://www.msrebs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n2enfCeliaca.pdf
 12. Iván Palomo G, Arturo Ferreira V, Cecilia Sepúlveda C, Mario Roseblatt S, Ulises Vergara C. *Fundamentos de Inmunología Básica y Clínica*. Editorial Universidad de Talca. Colección e-book. Chile, julio de 2009. [citado 20 Oct 2018] Disponible en: <http://editorial.otalca.cl/docs/ebook/inmunologia.pdf>
 13. Ahmet Basturk, Reha Artan, Aygen Yilmaz. The incidence of HLA-DQ2/DQ8 in Turkish children with celiac disease and comparison of the geographical distribution of HLA-DQ. *Prz Gastroenterol* 2017;12(4):256-61.
 14. Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. *ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease*. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):656-76.
 15. Kårhus LL, Thuesen BH, Skaaby T, Rumessen JJ, Linneberg A. The distribution of HLA DQ2 and DQ8 haplotypes and their association with health indicators in a general Danish population. *United European Gastroenterol J* 2018;6:866-878.
 16. Basim M. Ayesh; Eman Kh. Zaqout; Maged M. Yassin. HLA-DQ2 and -DQ8 haplotypes frequency and diagnostic utility in celiac disease patients of Gaza strip, Palestine. *Auto Immun Highlights* 2017;8(1):11.
 17. Turner JM. *Diagnosis of Celiac Disease: Taking a Bite Out of the Controversy*. *Dig Dis Sci* 2018;63(6):1384-91.
 18. Di Rienzo J.A., Casanoves F., Balzarini M.G., Gonzalez L., Tablada M., Robledo C.W. *InfoStat versión 2018*. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. <http://www.infostat.com.ar>.
 19. Green PH, Lebowitz B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1099-106.
 20. Almeida FC, Gandolfi L, Costa KN, Picanço MRA, Almeida LM. Frequency of HLA-DQ, susceptibility genotypes for celiac disease, in Brazilian newborns. *Mol Genet Genomic Med* 2018;6(5):779-84.
 21. Almeida LM, Gandolfi L, Pratesi R, Harumi Uenishi R, Coutinho de Almeida F, Selleski N et al. Presence of DQ2.2 Associated with DQ2.5 Increases the Risk for Celiac Disease. *Autoimmune Dis* 2016.
 22. Suarez Sanchez MJ, Solano Vargas M, Zuñiga Montero M, Salazar Sánchez L. Prevalencia de los haplotipos DQ2 y DQ8 en pacientes referidos al CIHATA por estudio de enfermedad celíaca en los años 2013-2015. *Rev med universidad de Costa Rica* 2015; 9(2):64-7.
 23. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M, Viola F et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent of origin effects. *Am J Gastroenterol* 2008;103:997-1003.
 24. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, la Motta G, de Barrio S, Castelletto R, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina:

- screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001;96(9):2700-4.
25. Armstrong M, Robins G, Howdle P. Recent advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28(2):104-12.
 26. Lionetti E, Catassi C. Epidemiología de la enfermedad celíaca. In: Bai JC, Olano C, Ciacci C, eds. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten*, Volumen 3. Elsevier España, S.L.U., Edición 2015, Cap. 1:1-15.
 27. Mohammad RN, Jihane R, Kamran R, Azita G, Mohammad Javad EA, Ali-Reza B et al. Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20(20):6302-8.
 28. Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, Agmon-Levin N, Arango MT, Shoenfeld Y et al. Prevalence of Celiac Disease in Latin America: A Systematic Review and Meta-Regression. *PLoS ONE* 2015;10(5):e0124040.