



TALLER HLA - CELIAQUIA

Estrategias de tipaje e informes

Coordinadores

Alberto Torío Ruiz - Hospital General de Albacete

Jesús Ontañón Rodríguez - Hospital General de Albacete

Olga Montes Ares - Hospital Virgen de la Arrixaca - Murcia

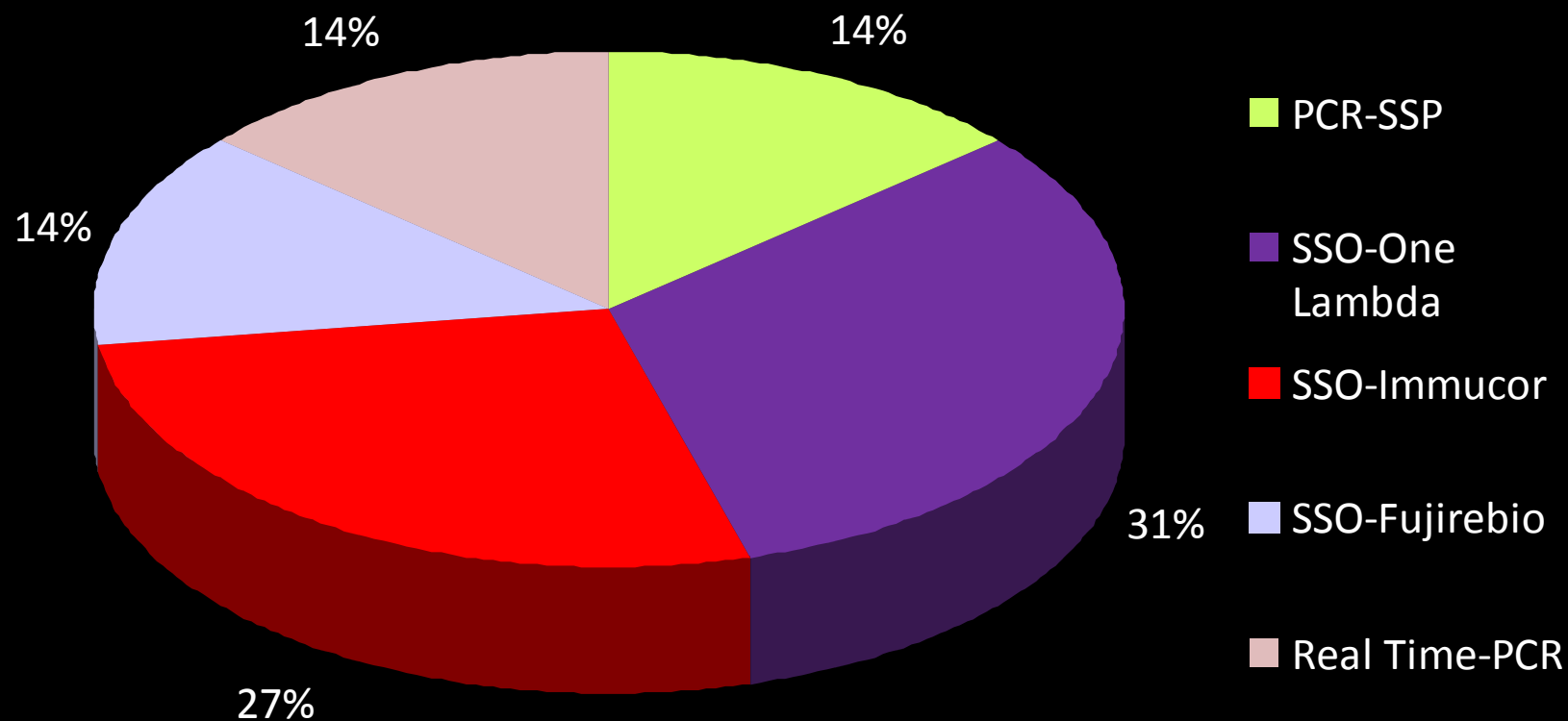
Alicante - 5 Mayo 2016

LABORATORIOS PARTICIPANTES

Nº	RESPONSABLES	LABORATORIO
1	IVAN BERNARDO	H. SAN PEDRO – LOGROÑO
2	MANUEL MURO	H. VIRGEN DE LA ARRIXACA – MURCIA
3	JAVIER GONZALO OCEJO	H. MARQUES DE VALDECILLA – SANTANDER
4	DOLORES PLANELLES	CENTRO DE TRANSFUSIONES DE VALENCIA
5	RAFAEL GONZALEZ	H. REINA SOFIA – CORDOBA
6	CARMEN CABRERA	H. R. U. CARLOS HAYA – MALAGA
7	EDUARD PALOU / GUADALUPE ERCILLA	H. CLINIC – BARCELONA
8	ANDRES FRANCO	C.H. U. CANARIAS – TENERIFE
9	M ^a INMACULADA ALCALA / ESTHER VERGARA	H. INFANTA CRISTINA – BADAJOZ
10	ANTONIO NIETO	H. PUERTA DEL MAR – CADIZ
11	MIGUEL FERNANDEZ ARQUERO	H. CLINICO – MADRID
12	MARIA DOLORES DE JUAN ECHAVARRI	H. DONOSTIA - SAN SEBASTIAN
13	RUTH LOPEZ HERNANDEZ	H. DOCTOR NEGRIN – LAS PALMAS
14	ARANTZA ARRIETA	H. DE CRUCES – BARACALDO
15	JOSE LUIS CARO	BANC DE SANG I TEIXITS – BARCELONA
16	FRANCISCA GLEZ ESCRIBANO / CRISTINA ABAD	H. VIRGEN DEL ROCIO – SEVILLA
17	CARLOS VILCHES	H. PUERTA DE HIERRO – MADRID
18	MARIA JOSE CASTRO	H. DOCE DE OCTUBRE – MADRID
19	MARÍA LUISA ABAD ALASTRUEY	CENTRO DE TRANSFUSIÓN DE GALICIA – SANTIAGO
20	CRISTINA MORENO	C. U. NAVARRA – PAMPLONA
21	JESUS ONTAÑON	H. GENERAL – ALBACETE

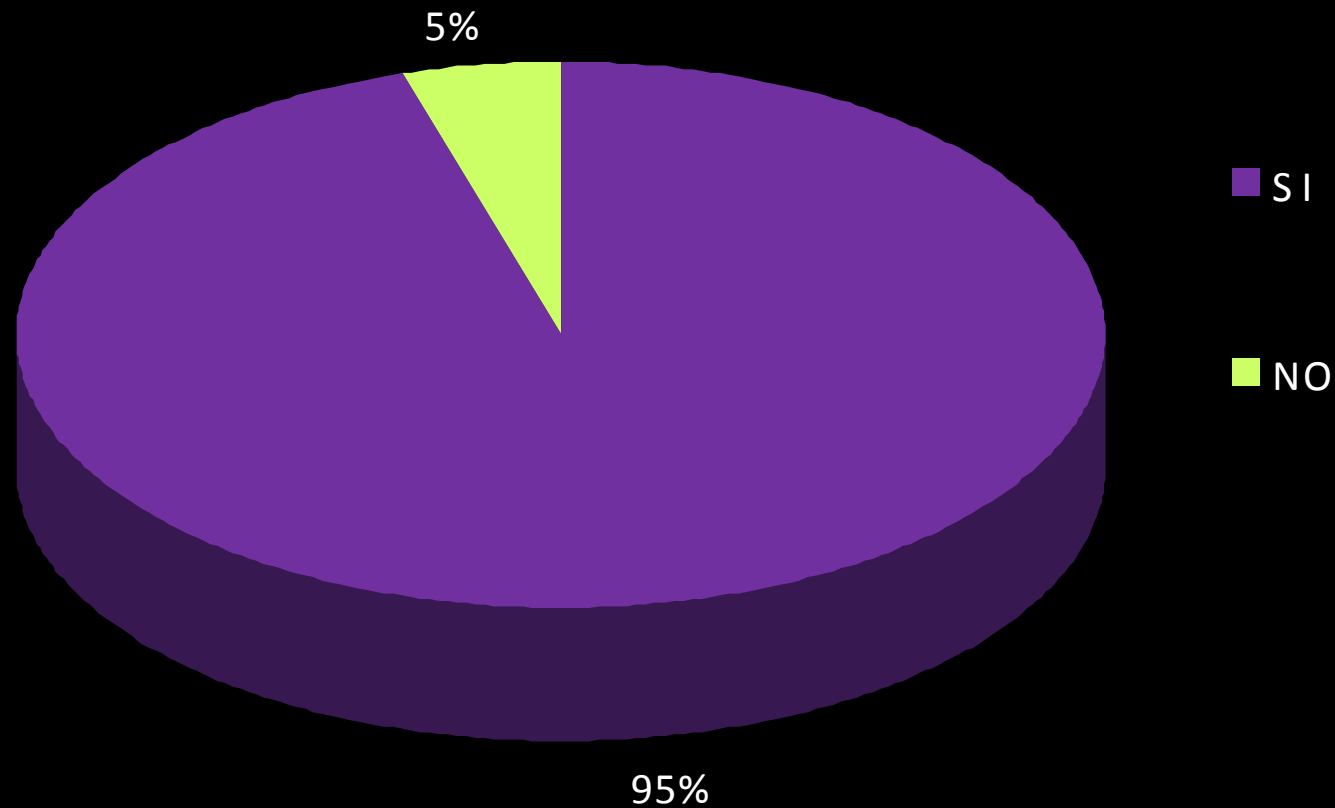


¿Qué kits y técnicas se emplean?



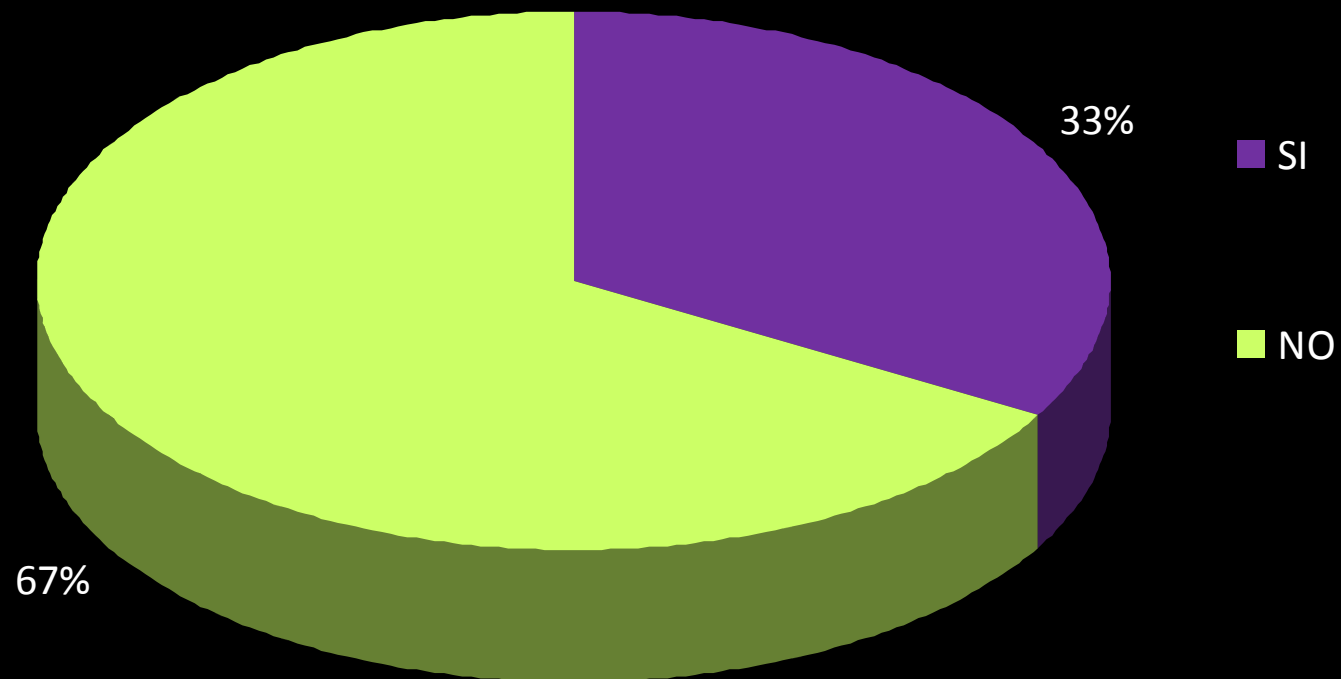
SSO preferentemente utilizada. 3 laboratorios emplean dos técnicas

¿Se tipa también DQA1*?



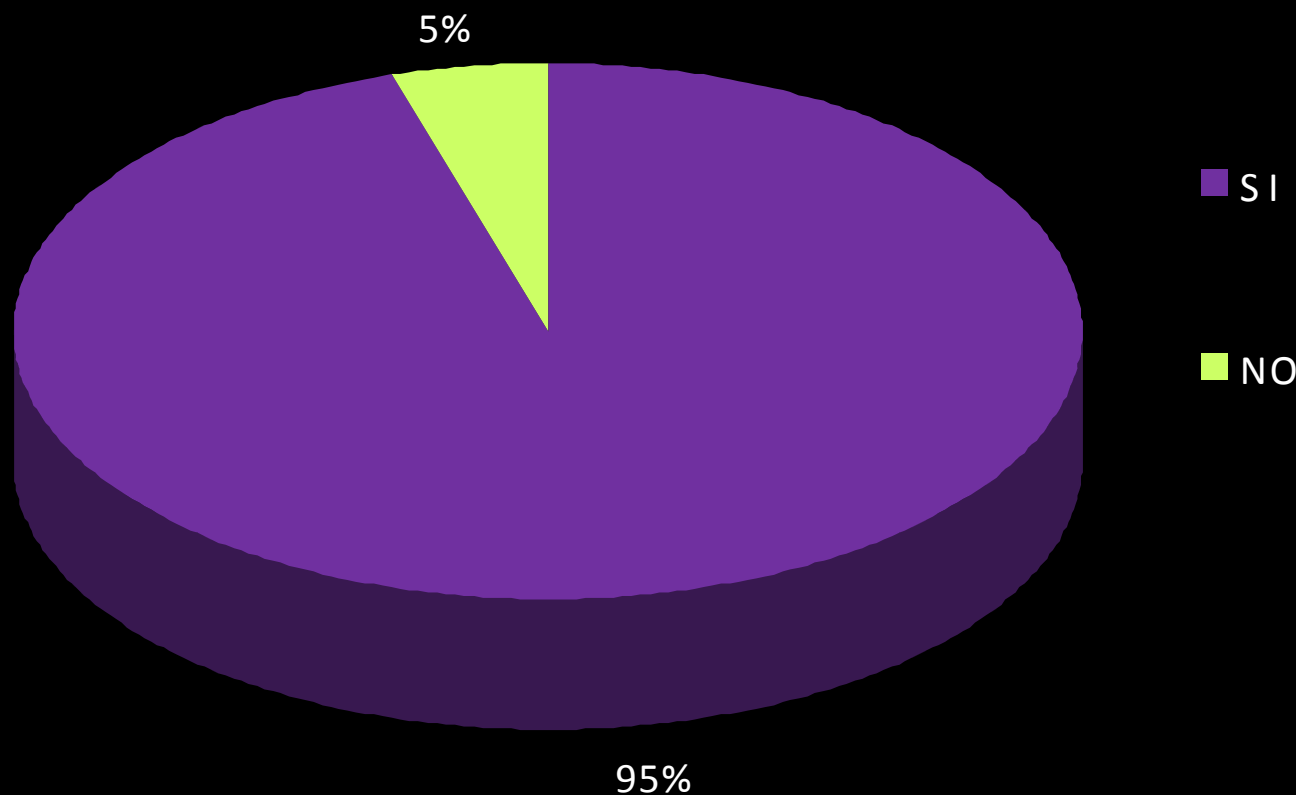
Solo un laboratorio no tipa DQA1*

¿Se tipa también DRB1*?



Mayoría de laboratorios no tipa DRB1*

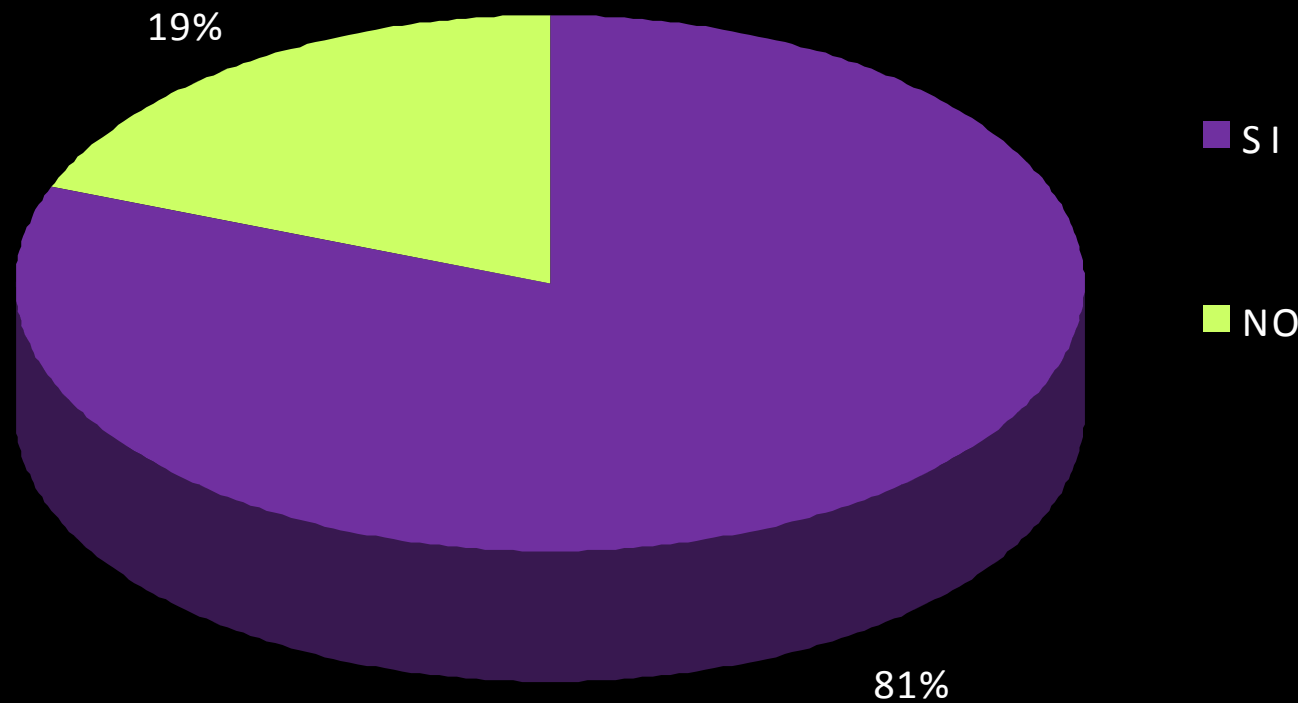
Informe del resultado de tipaje



Solo un laboratorio no informa el tipaje completo

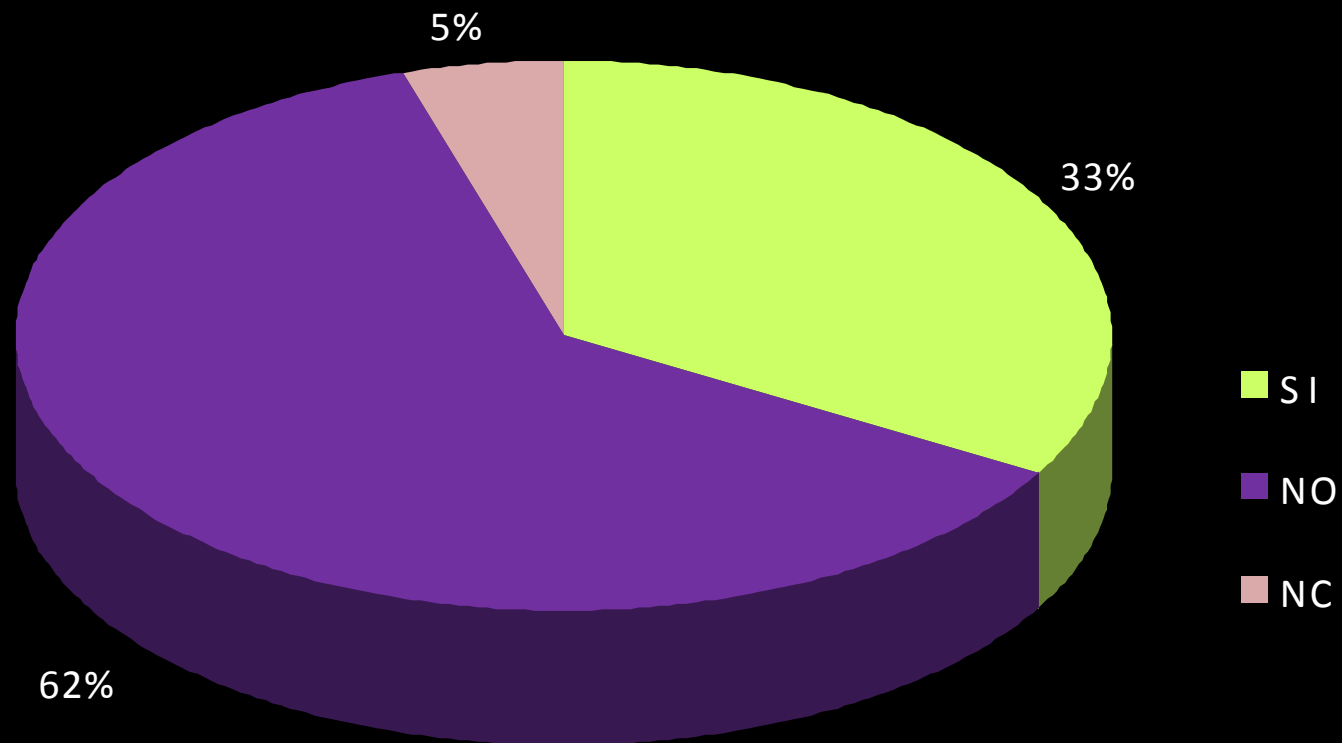


Informe de riesgo



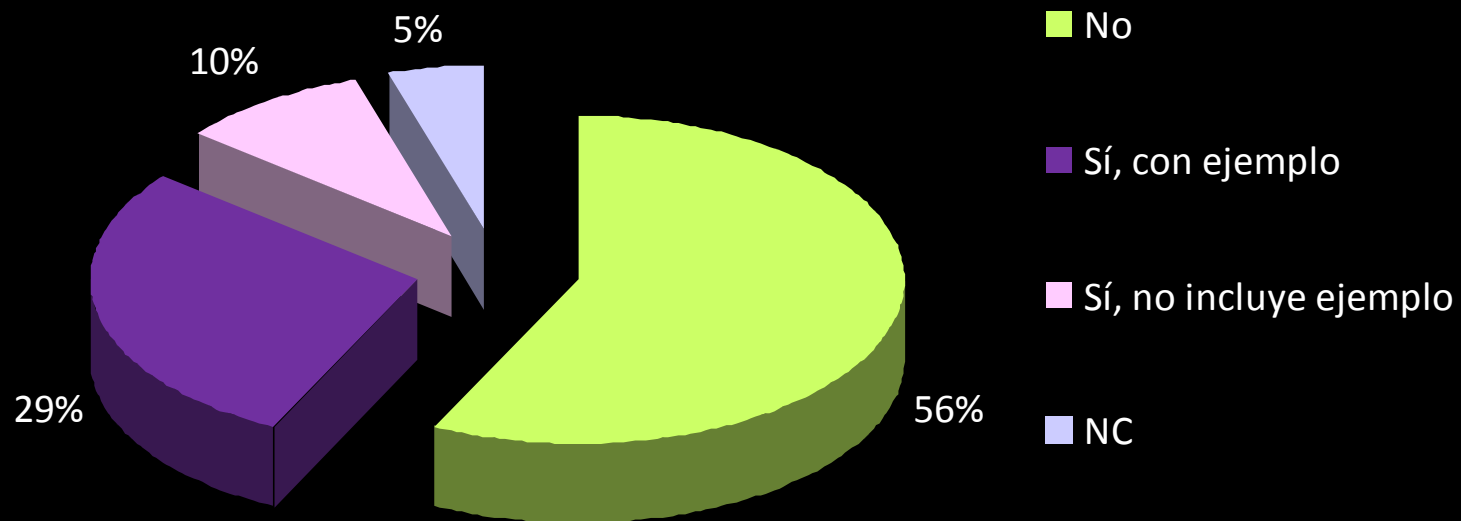
Mayoría laboratorios informa riesgo

Riesgo graduado por haplotipos



Mayoría laboratorios NO informa riesgo graduado

¿Otro tipo de informe?



La mayoría de laboratorios NO emplea otro tipo de informe

Ejemplos de otro tipo de informes:



- Se informa la equivalencia serológica de los alelos identificados
- Se indica si los alelos obtenidos corresponden a DQ2 y/o DQ8
- Detección o no de los heterodímeros asociados e información de su presencia en pacientes de enfermedad celíaca
- Se informa si posee una combinación de riesgo o las dos (sin especificar si es en cis o en trans, ni la dosis), aunque sí se indica si esa combinación esta en homocigosis cuando se da el caso.
- Se añade comentario indicando susceptibilidad
- Cuando es DQB*02:02-DQA1*02:01 sin DQB*03:01-DQA1*05:05: “No presenta el haplotipo de susceptibilidad a celiacía DQB1*02:01 - DQA1*05:01, ni los alelos DQB1*03:01+DQA1*05:05 en trans”

Ningún laboratorio recomienda ampliar tipaje a familiares

¿Si no porta haplotipos de riesgo se añade algún comentario?



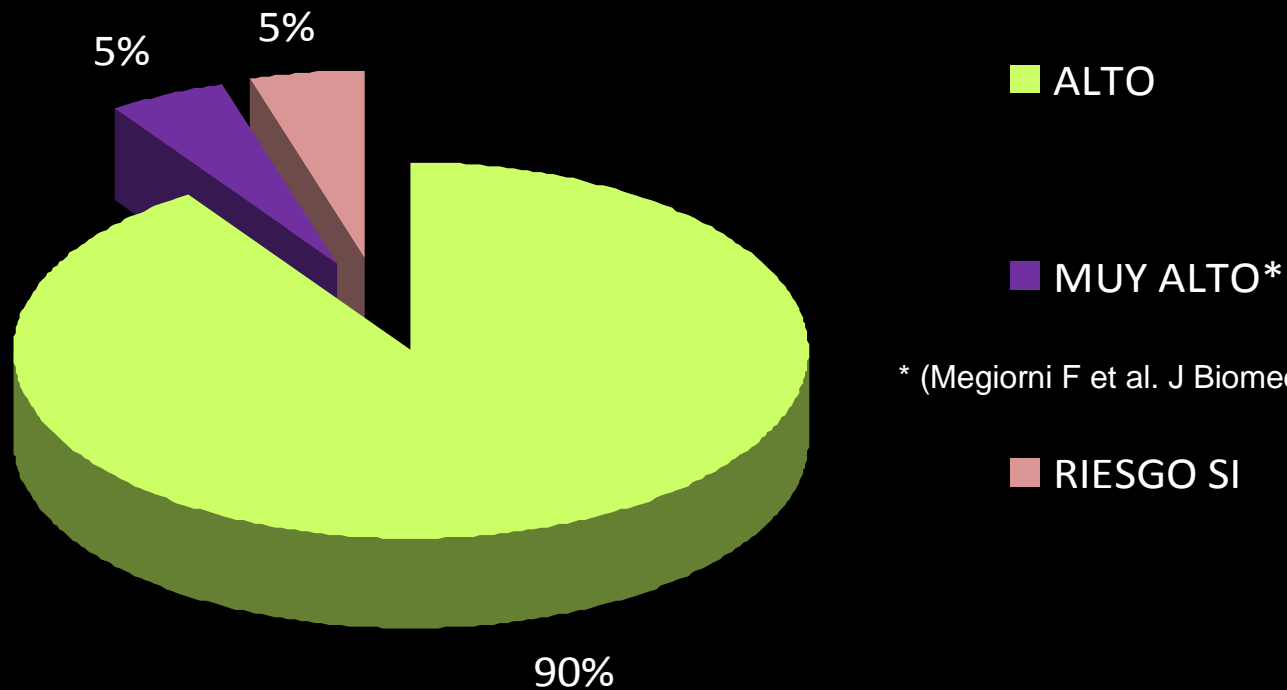
- Haplotipo no asociado con riesgo de EC
- Haplotipo HLA marcador de riesgo de celiaquía: NEGATIVO
- SIN RIESGO
- El paciente no porta alelos HLA asociados con susceptibilidad a Enfermedad Celiaca
- La ausencia de los antígenos DQ2 y DQ8 en este paciente hace altamente improbable el diagnóstico de celiaquía. Recuerde que alrededor del 90% de los pacientes con celiaquía presentan el antígeno DQ2 mientras que el 10% restante presenta mayoritariamente el antígeno DQ8
- Comentario de riesgo cuando porta un RIESGO BAJO o no porta riesgo
- El paciente no posee ninguna de las combinaciones de alelos HLA de riesgo para celiaquía
- El paciente no presenta alelos HLA-DQB1 de riesgo para enfermedad celiaca
- El paciente no presenta haplotipo asociado a enfermedad celíaca
- Ausencia de los heterodímeros presentes en la gran mayoría de los pacientes de enfermedad celíaca
- No se detecta ninguno de los posibles genotipos de riesgo de celiaquía

11 laboratorios añaden comentario

¿Qué riesgo consideras en los siguientes tipajes?



DRB1*03-DQB1*02:01-DQA1*05:01 / DRB1*03-DQB1*02:01-DQA1*05:01



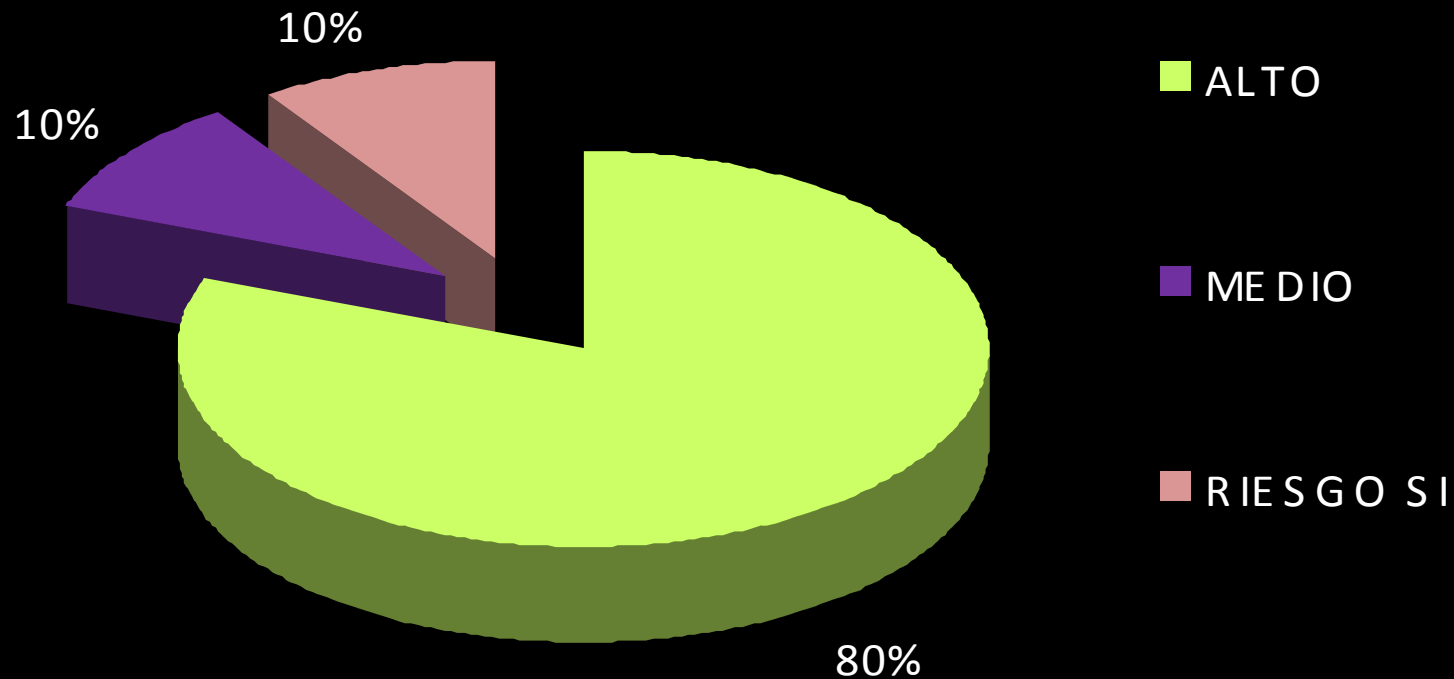
* (Megiorni F et al. J Biomed Sci 2012; 19:88)

100% RIESGO (Alto)

¿Qué riesgo consideras en los siguientes tipajes?



DRB1*03-DQB1*02:01-DQA1*05:01 / DRB1*07-DQB1*02:02-DQA1*02:01

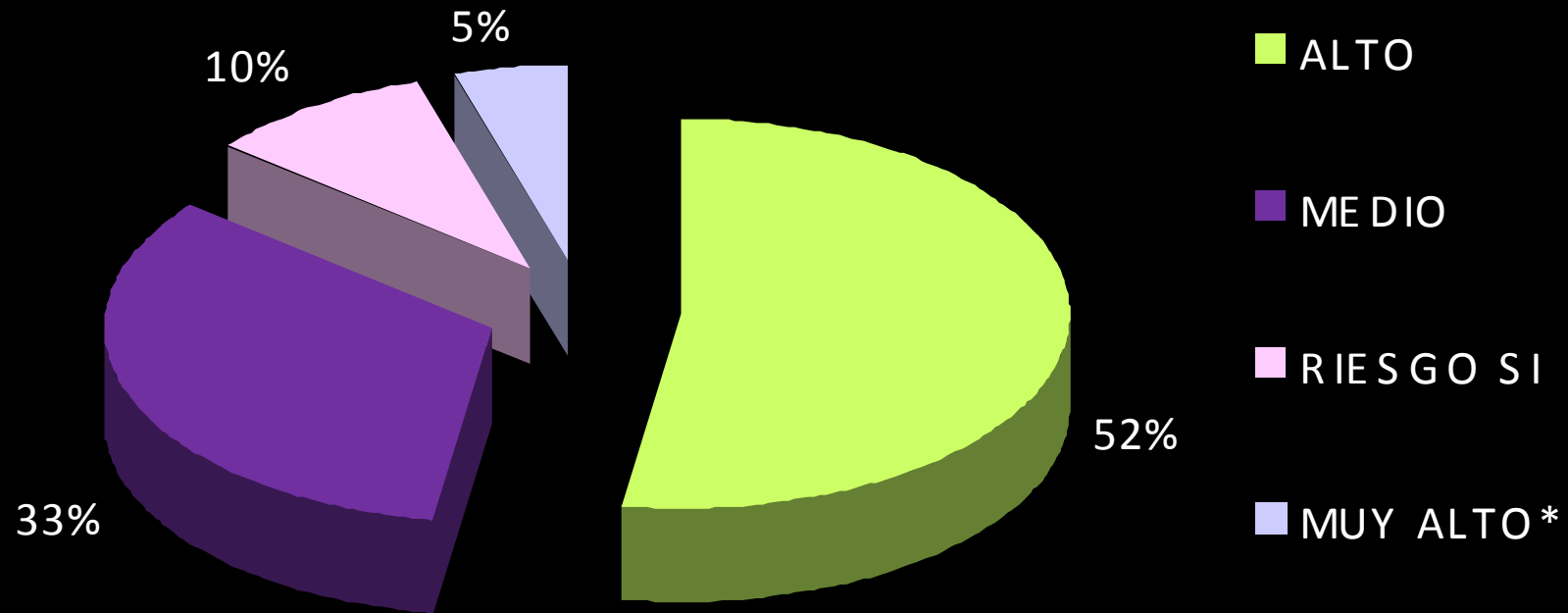


100% RIESGO (Alto)

¿Qué riesgo consideras en los siguientes tipajes?



DRB1*03-DQB1*02:01-DQA1*05:01 / DRB1*04-DQB1*03:02-DQA1*03:01



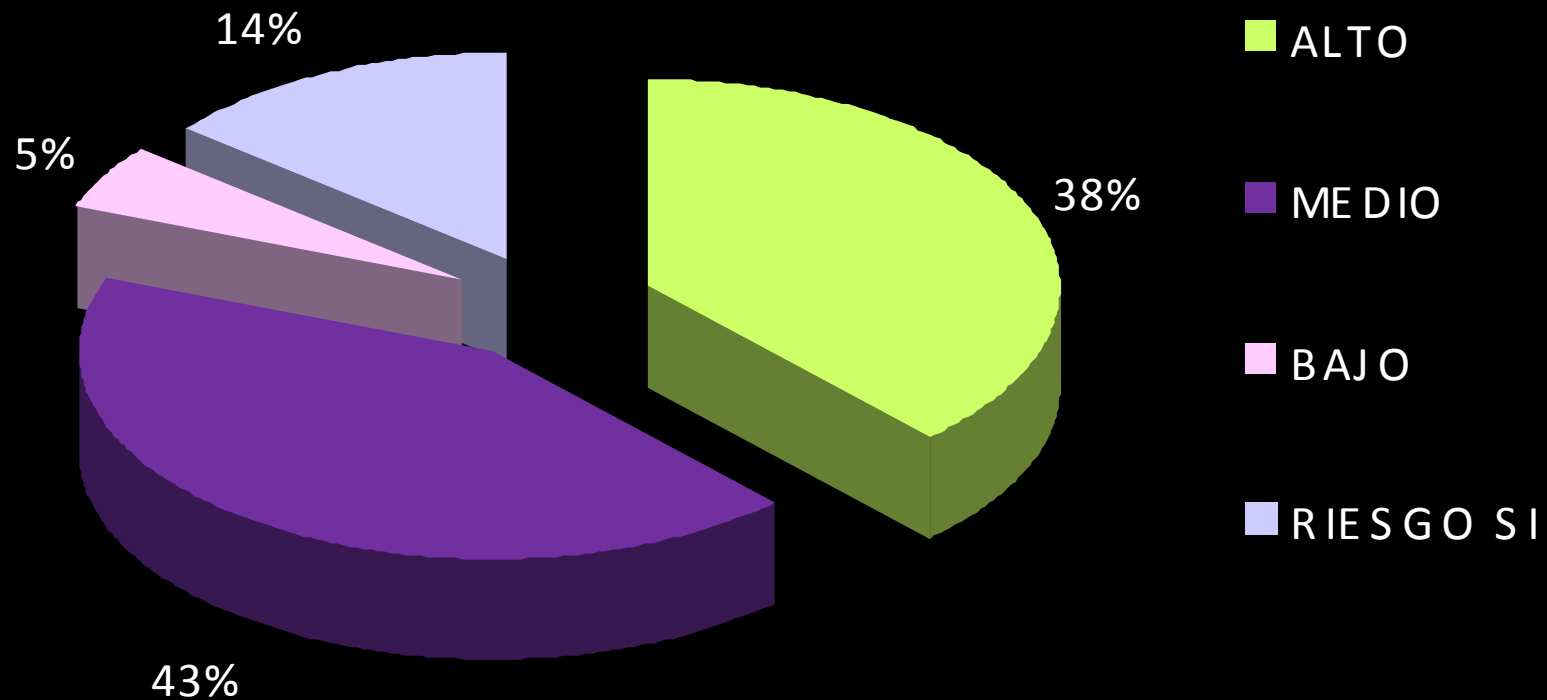
* (Megiorni F et al. J Biomed Sci 2012; 19:88)

100% RIESGO (Alto-Medio)

¿Qué riesgo consideras en los siguientes tipajes?



DRB1*03-DQB1*02:01-DQA1*05:01 / DRX-DQBX-DQAX

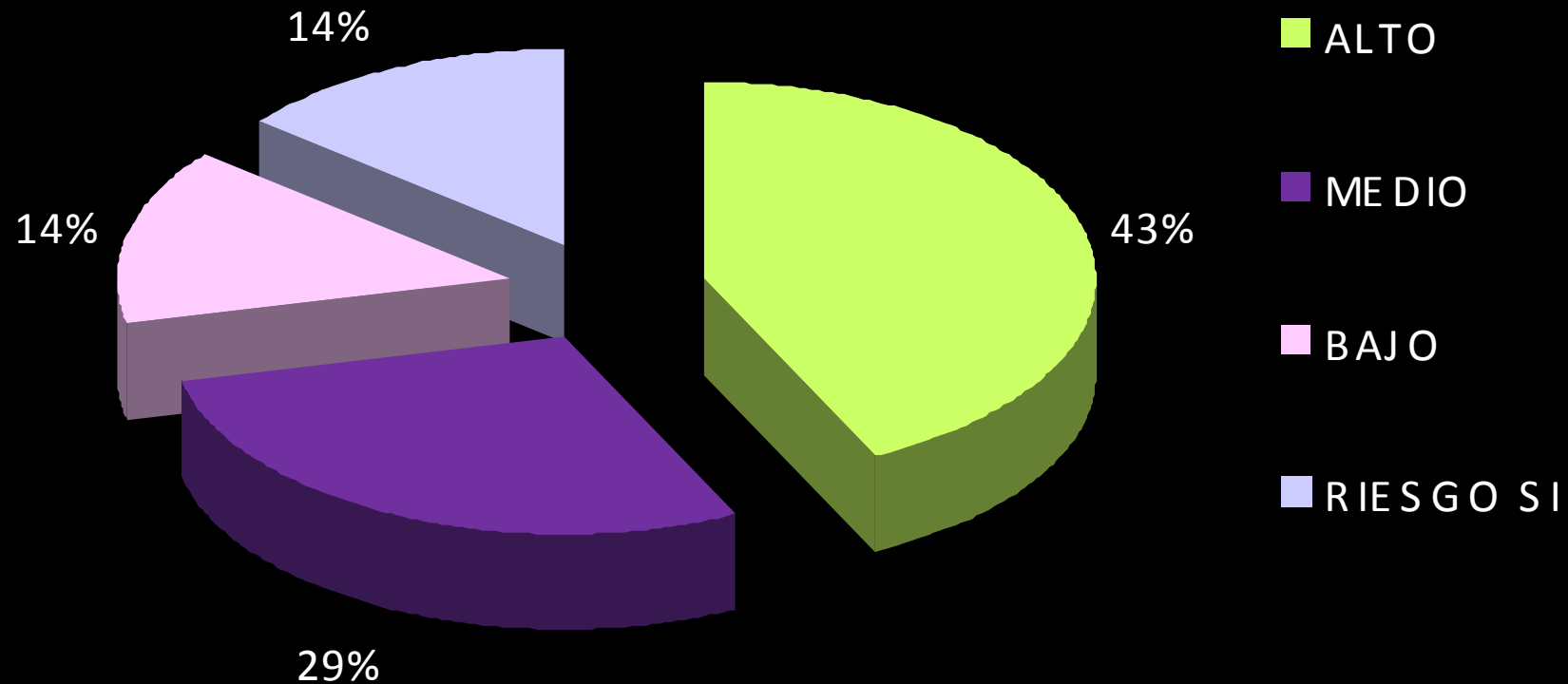


100% RIESGO (Medio-Alto)

¿Qué riesgo consideras en los siguientes tipajes?



DRB1*04-DQB1*03:02-DQA1*03:01 / DRB1*04-DQB1*03:02-DQA1*03:01

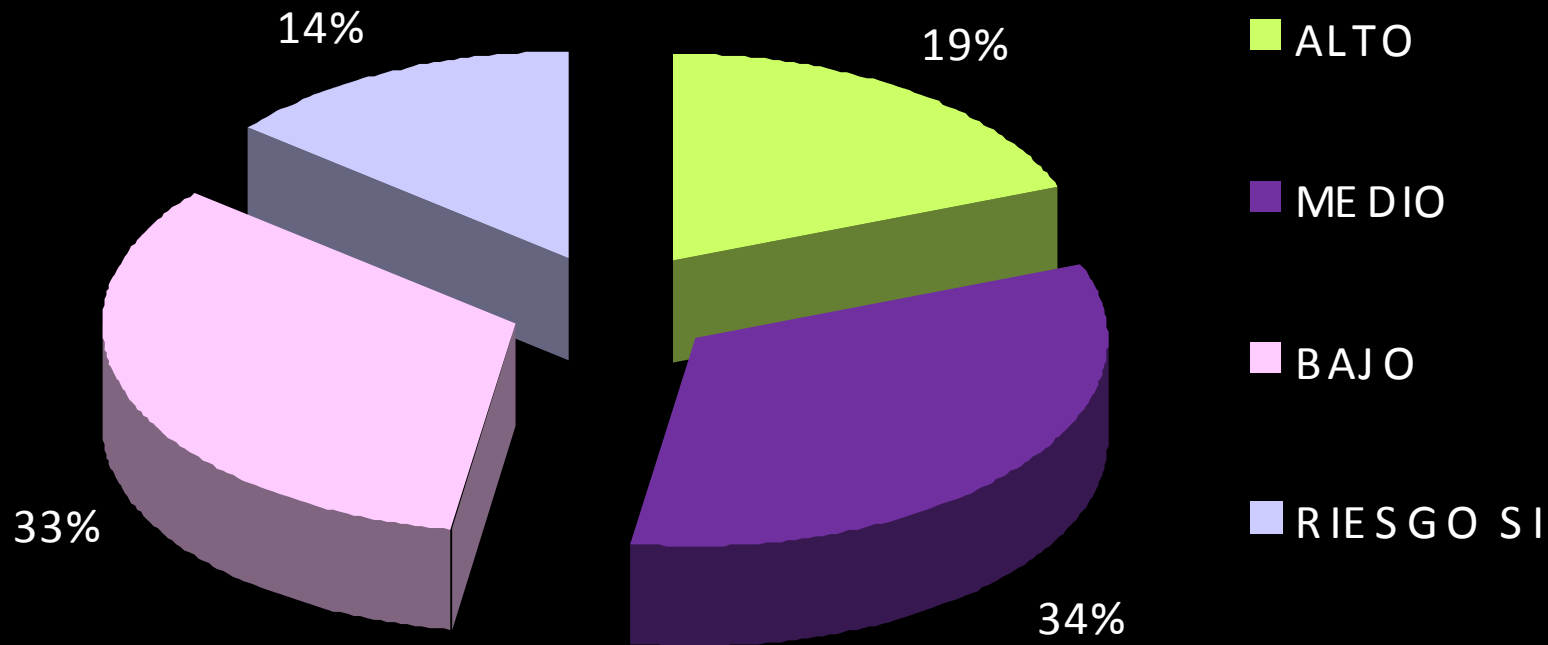


100% RIESGO (Alto-Medio)

¿Qué riesgo consideras en los siguientes tipajes?



DRB1*04-DQB1*03:02-DQA1*03:01 / DRX-DQBX-DQAX

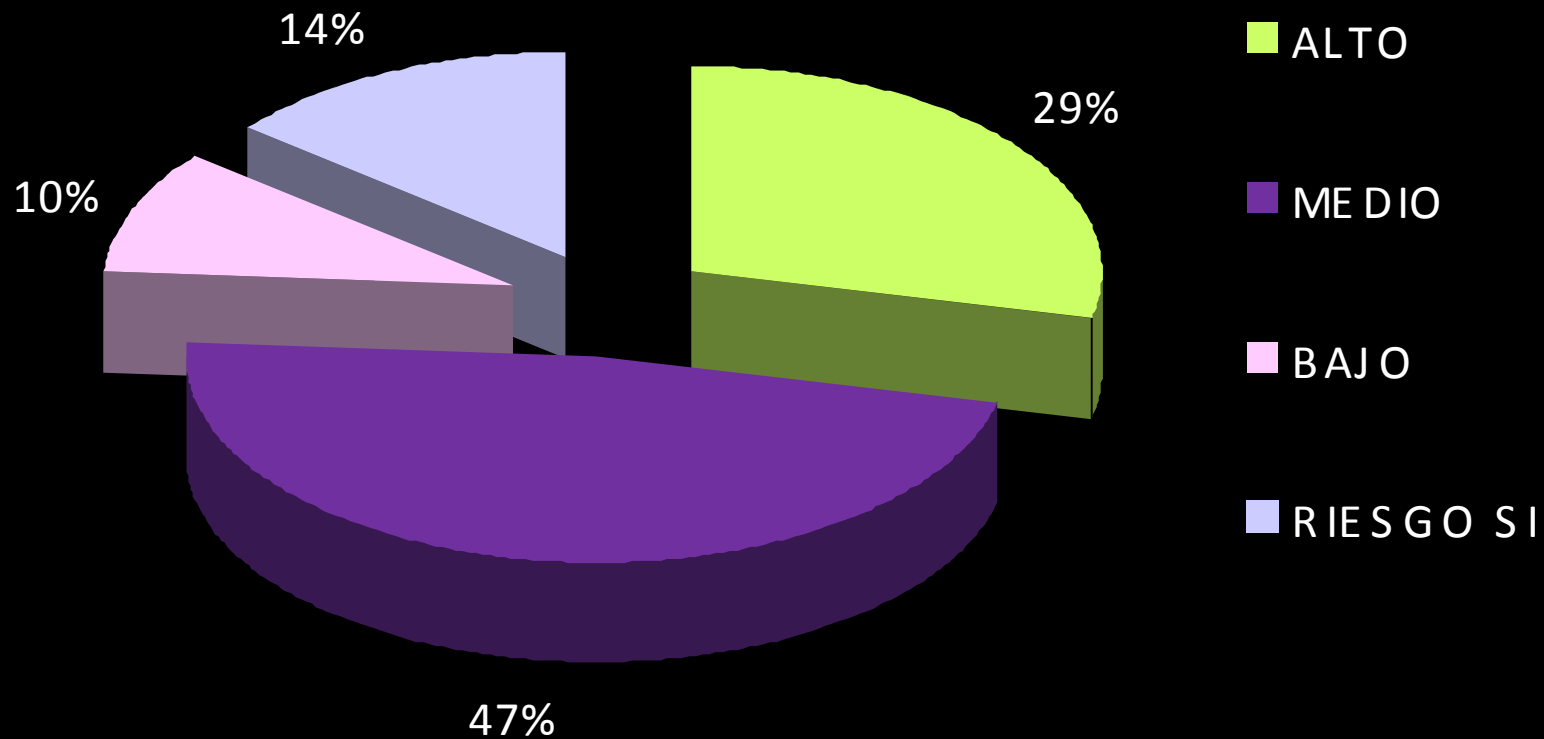


100% RIESGO (Medio-Bajo)

¿Qué riesgo consideras en los siguientes tipajes?



DRB1*07-DQB1*02:02-DQA1*02:01 / DRB1*11/12-DQB1*03:01-DQA1*05:05

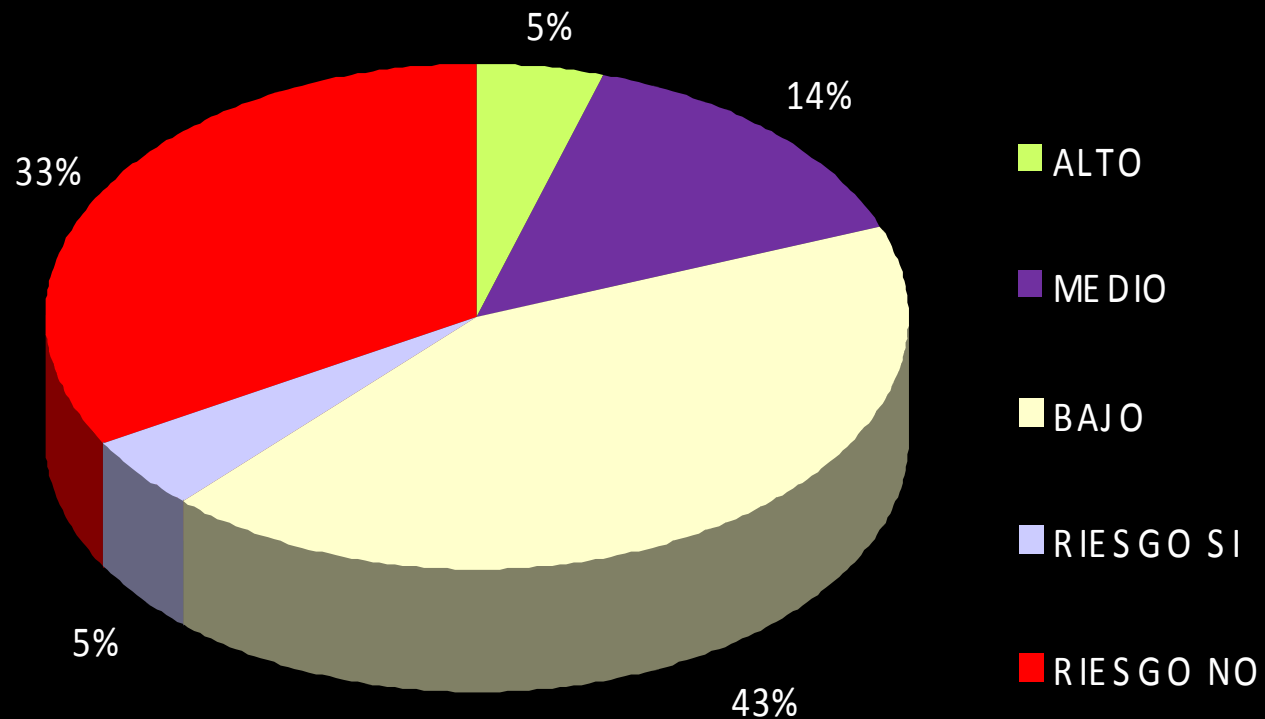


100% RIESGO (Medio-Alto)

¿Qué riesgo consideras en los siguientes tipajes?



DRB1*07-DQB1*02:02-DQA1*02:01 / DRB1*07-DQB1*02:02-DQA1*02:01

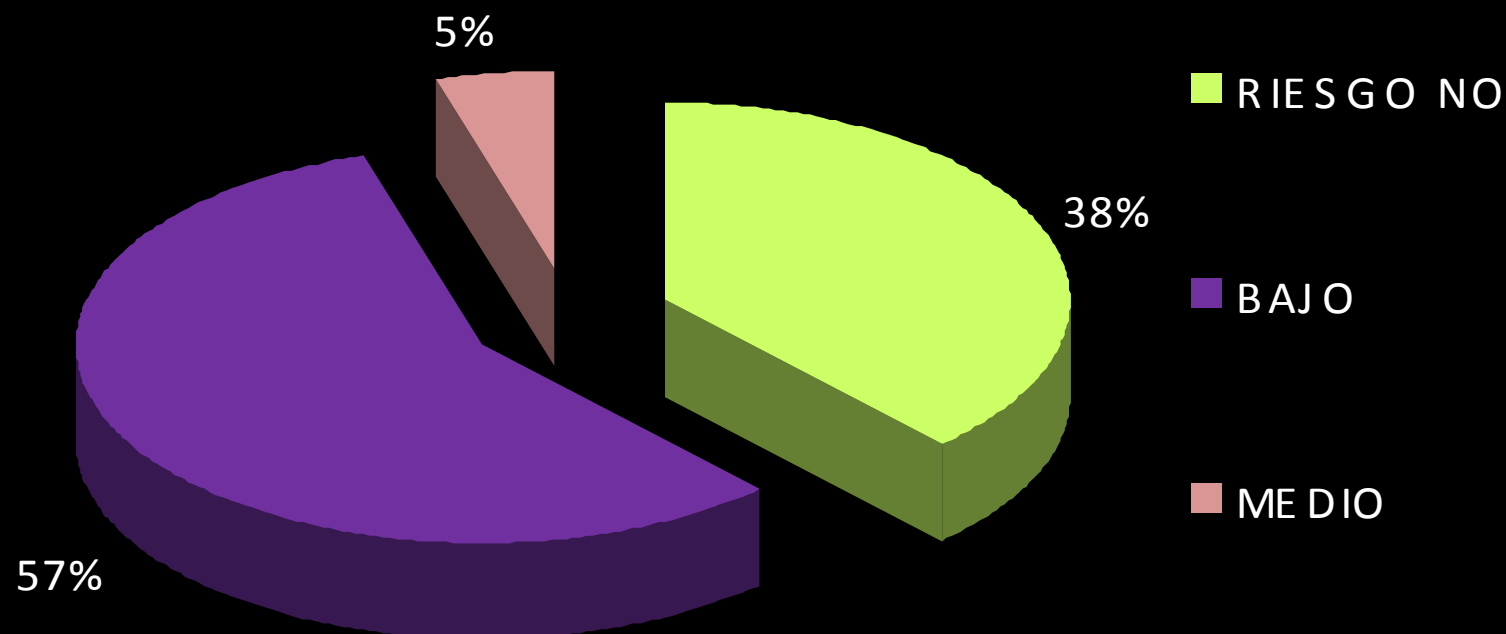


67% RIESGO (Bajo)

¿Qué riesgo consideras en los siguientes tipajes?



DRB1*07-DQB1*02:02-DQA1*02:01 / DRX-DQBX-DQAX

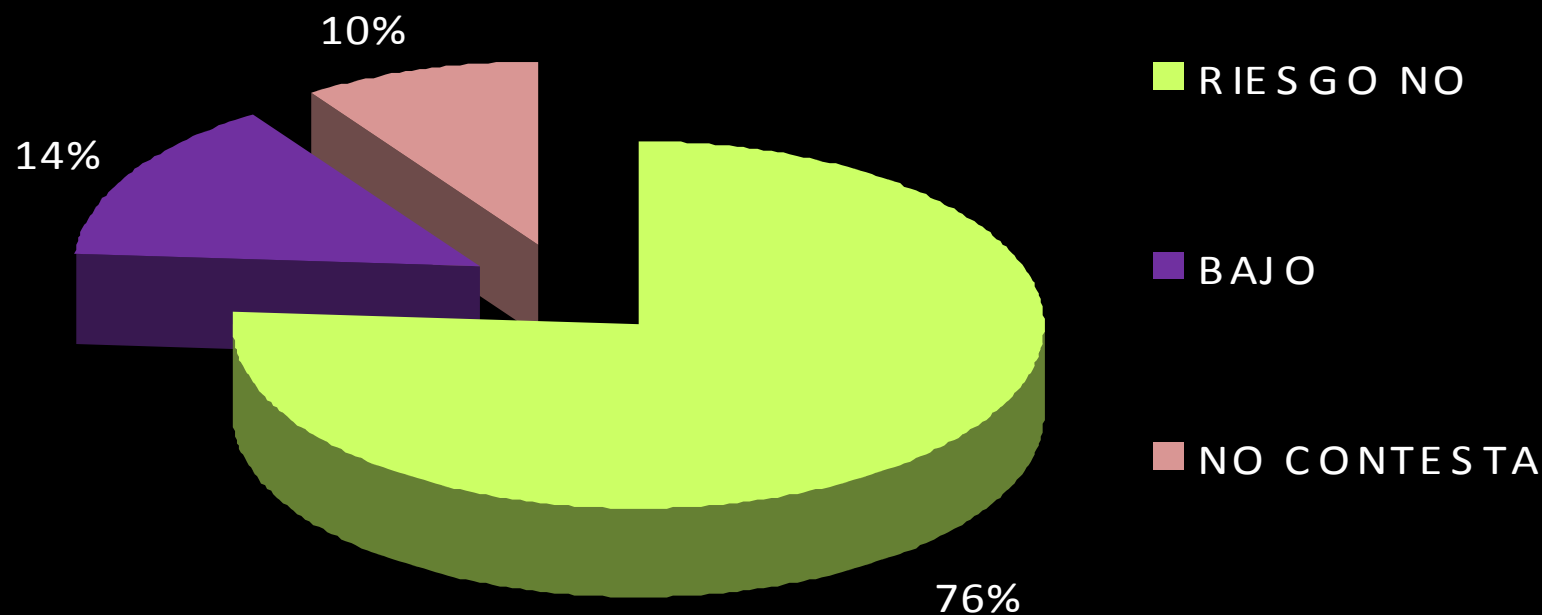


62% RIESGO (Bajo)

¿Qué riesgo consideras en los siguientes tipajes?

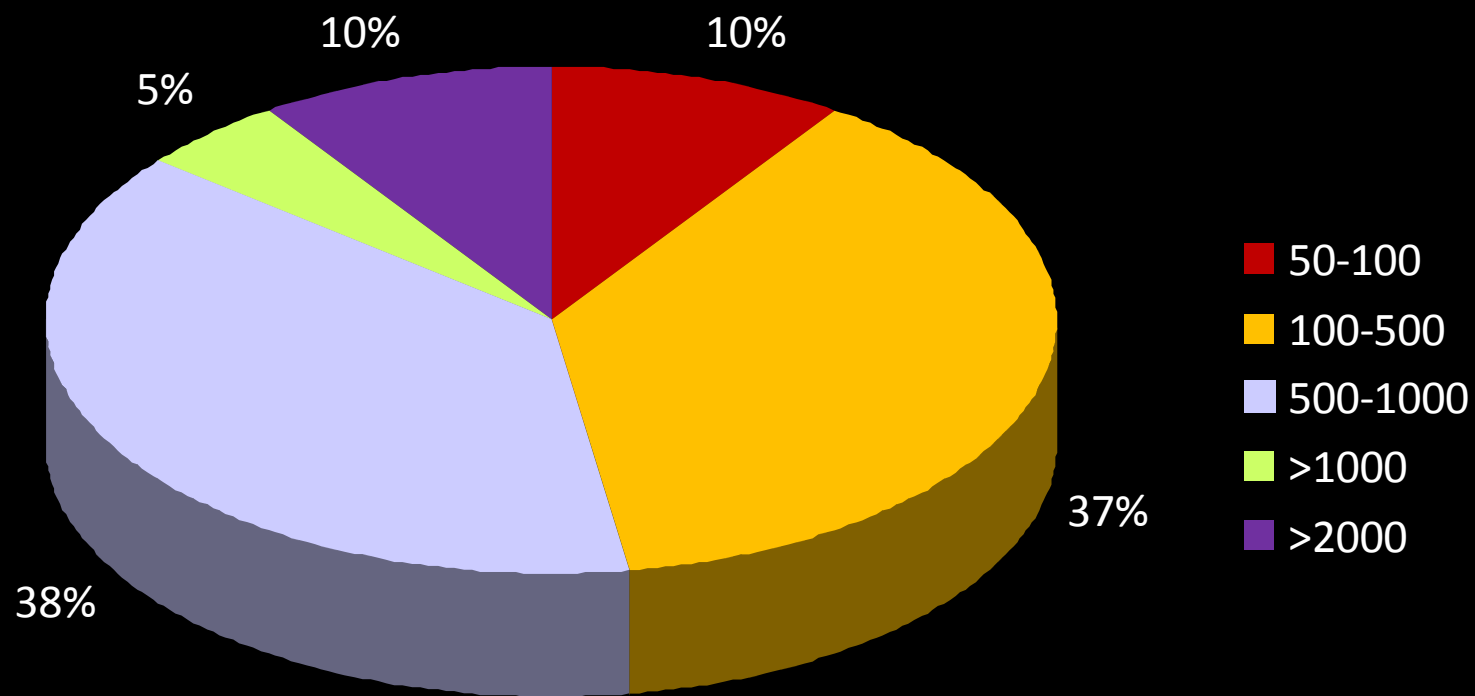


DRB1*11/12-DQB1*03:01-DQA1*05:05 / DRX-DQBX-DQAX



17% RIESGO (Bajo)

¿Número de pacientes tipados al año?



Media de 650 tipajes/año

Procedencia de las muestras



- ¿En qué proporción son pacientes de especializada y de primaria?
>90% Especializada
- ¿Podrías especificar las especialidades que más solicitan la prueba?
Pediatría y digestivo. Medicina interna, inmunología
- ¿Se realiza algún tipo de filtro de peticiones? Por ejemplo ¿se hace tipaje sólo a los pacientes con determinación ya realizada de acs. anti-transglutaminasa? **33% Emplea filtro**

Mayoría de Especializada. Mayoría no emplea filtro

Control de calidad



- ¿Participas en el control de calidad del GECLID para tipaje HLA?
100% sí
- ¿En el programa de tipaje para Enfermedad Celiaca? 66% sí
- ¿Está el laboratorio acreditado por la EFI? 66% sí
- ¿Sabes si en tu área de salud el tipaje también se realiza en otros laboratorios por facultativos que no sean inmunólogos?
12 no - 5 sí - 4 no saben

Mayoría acreditado por EFI y en programa calidad GECLID

30% también tipajes por facultativos no inmunólogos

Comentarios



- ⦿ Me gustaría que en la reunión del grupo se debatiera si es una necesidad real la información sobre los riesgos genéticos altos y medios en el informe al clínico.
- ⦿ No estoy muy de acuerdo con la clasificación de los haplotipos según el riesgo de susceptibilidad a EC. La aportación más destacable de la determinación de los heterodímeros de HLA-DQA/DQB es por su Valor Predictivo Negativo, y no creo que por ser portador de un DQ2 se tenga que transmitir la idea de que existe una susceptibilidad genética a padecer una Enfermedad Celíaca.
- ⦿ El establecimiento de los baremos de riesgo de los diferentes haplotipos y diplotipos se basan en los datos obtenidos desde el año 2007 de tipajes HLA en población diagnosticada de Enfermedad Celíaca en nuestra población. Bajo = < 5 % Medio = 5-10 % Alto = >10 %
- ⦿ Damos un riesgo bajo por DQ8 que se tiene en cuenta como tal. El riesgo bajo por DQ2 se informa cuando se tiene sólo la cadena alfa o beta de predisposición, pero no las dos y a los clínicos se les ha informado que el riesgo bajo por DQ2 está más cerca de sin riesgo que de riesgo bajo.
- ⦿ Hemos considerado para la pregunta 2.3 lo siguiente: Riesgo alto: Cuando el 100% de las moléculas que se forman en superficie poseen la combinación de riesgo. Riesgo medio: Cuando el 50% de las moléculas que se forman en superficie poseen la combinación de riesgo. Riesgo bajo: Cuando el 25% de las moléculas que se forman en superficie poseen la combinación de riesgo.
- ⦿ De acuerdo con EFI, no informamos haplotipos salvo que exista un estudio de segregación familiar demostrativo; informamos fenotipos (ej: DQB1*02,*06 DQA1*01,*05)



PARTICIPANTES CLÍNICOS

Nº	MEDICO - SERVICIO	HOSPITAL
1	ELENA BALMASEDA SERRANO GASTROENTEROLOGIA INFANTIL	H. GENERAL ALBACETE
2	DAVID GIL ORTEGA GASTROENTEROLOGIA INFANTIL	H. VIRGEN DE LA ARRIXACA MURCIA
3	DANIEL GONZALEZ SANTANA GASTROENTEROLOGIA INFANTIL	C.H.U. INSULAR MATERNO INFANTIL LAS PALMAS
4	M ^a MAR VICENTE GUTIERREZ S. DIGESTIVO	H. GENERAL ALBACETE
5	SERVICIO DIGESTIVO (10 ENCUESTAS)	H. U. GETAFE MADRID

Solicitud de la prueba



1.1 ¿Puedes describir en qué casos solicitas el tipaje HLA?

- Ante la sospecha de enfermedad celíaca con **AATG y/o EMA y/o AGA positivos**. Familiares de primer grado de enfermedad celíaca (si tienen edad pediátrica la solicito yo y si son >14 años la aconsejo)
- **De forma sistemática en todos los pacientes** (motivos epidemiológicos) y **en los familiares** (determinación del riesgo). En los **casos dudosos** para apoyar la sospecha (formas atípicas, etc)
- **Como un criterio más a cumplir en el diagnóstico de enfermedad celiaca sin biopsia** y, en el resto de los celíacos, de cara a **descartar la enfermedad en sus familiares** de primer grado, teniendo en cuenta que tiene valor predictivo negativo.

- Alta sospecha clínica con **serología y biopsias duodenales negativas**
- En pacientes con **alta sospecha clínica, acs. negativos**
- Antecedente familiar
- **Dudas diagnósticas**
- **Sospecha EC seronegativa** o sensibilidad al gluten no celiaca
- Pacientes en riesgo, **casos dudosos**
- **Dudas diagnósticas** en pacientes de baja probabilidad de EC
- **Diagnóstico no claro** tras pruebas iniciales
- **En discrepancias:** Sospecha clínica y serología negativa, o biopsia negativa con serología positiva
- Pacientes con sospecha de EC en los que la biopsia duodenal **no son concluyentes** o presenta mínima alteración así como en **baja titularidad de los acs** (EC Silente/Potencial)

Diferente estrategia pediatría / digestivo

Solicitud de la prueba



- ⊙ 1.2 ¿Solicitas la prueba únicamente tras tener los datos de Serología? _ si / no
10 SI - 3 NO - 1 nc

- ⊙ 1.3 ¿Cuál consideras que es la utilidad del tipaje?
¿Para excluir la enfermedad?_ si / no **11 SI - 3 NO**

¿Para confirmarla ?_ si / no **5 SI - 6 NO - 3 nc**

- ⊙ 1.4 ¿Dependiendo del resultado recomiendas ampliar el tipaje a los familiares de los pacientes con haplotipos de riesgo?_ si / no **6 SI - 7 NO - 1 nc**

- ⊙ 1.5 ¿Participas en el registro español de pacientes celíacos de la SEGHNPP? _ si / no **SI los 3 Pediatras. Resto NO**

Mayoría tras serología. 78% utilidad para excluir la enfermedad.
45% utilidad también para confirmarla.

Informe de resultados



- ◎ 2.1 ¿Cómo consideras que se deberían informar los resultados? (se pueden marcar varias opciones)
 - * Informe del resultado de tipaje completo: si / no 6 SI - 5 NO - 3 nc
 - * Únicamente del resultado de DQ2/DQ8 como positivo o negativo: si / no 5 SI - 6 NO - 3 nc
 - * Informe del riesgo: si / no 11 SI - 3 nc
 - * Riesgo graduado por haplotipos (p. ej. alto/medio/bajo/sin riesgo): si / no 12 SI - 2 nc
 - * ¿Si no porta haplotipos de riesgo crees que sería conveniente que se añadiese algún comentario? si / no 9 SI - 2 NO - 3 nc

Todos prefieren informe del riesgo, graduado.

Solo 54% prefiere informe tipaje completo

**¿Hay algún caso en que te surjan dudas con los informes de resultados?
P.ej. Informes de tipaje que hacen referencia a nomenclatura DQ2.5, DQ2.2**



10 SI - 4 nc

- El estudio genético de la EC emplea una terminología compleja. Agradecería una orientación de los resultados en los informes.
- Es precisa mayor orientación en el informe al médico de la trascendencia clínica del resultado analítico.
- Por eso es importante en mi opinión que los clínicos conozcan la equivalencia serológica, independientemente de que el informe sea completo para poder estimar y estudiar el riesgo real de familiares, homogenizar los informes, y actualizar los riesgos de cada haplotipo con la bibliografía reciente.
- Cuando no se especifica si se trata del HLA DQ2 y/o DQ8 porque los heterodímeros HLA DQ2 en posición trans son difíciles de recordar en ocasiones.
- El equivalente serológico es especialmente importante en DQ8, debido al desconocimiento de muchos profesionales en su interpretación.
- Si preferís simplemente los haplotipos que manejamos los clínicos DQ2, DQ8, DR7, DR17, etc, nos simplificaría el trabajo y creo que incitaría menos a error.

**Todos con dudas en los informes. Terminología compleja.
Importancia de la equivalencia serológica**

¿Qué riesgo consideras en los siguientes tipajes?



- DRB1*03-DQB1*02:01-DQA1*05:01 / DRB1*03-DQB1*02:01-DQA1*05:01
6 ALTO - 1 MEDIO - 7 nc
- DRB1*03-DQB1*02:01-DQA1*05:01 / DRB1*07-DQB1*02:02-DQA1*02:01
5 ALTO - 1 MEDIO - 1 NO - 7 nc
- DRB1*03-DQB1*02:01-DQA1*05:01 / DRB1*04-DQB1*03:02-DQA1*03:01
3 ALTO - 2 MEDIO - 1 NO - 8 nc
- DRB1*03-DQB1*02:01-DQA1*05:01 / DRX-DQBX-DQAX
2 ALTO - 2 MEDIO - 1 BAJO - 1 NO - 8 nc
- DRB1*04-DQB1*03:02-DQA1*03:01 / DRB1*04-DQB1*03:02-DQA1*03:01
3 ALTO - 2 MEDIO - 1 NO - 8 nc

Mayoría no puede valorar riesgo

¿Qué riesgo consideras en los siguientes tipajes?



- DRB1*04-DQB1*03:02-DQA1*03:01 / DRX-DQBX-DQAX
1 ALTO - 3 MEDIO - 2 BAJO - 8 nc
- DRB1*07-DQB1*02:02-DQA1*02:01 / DRB1*11/12-DQB1*03:01-DQA1*05:05
1 ALTO - 3 MEDIO - 1 BAJO - 1 NO - 8 nc
- DRB1*07-DQB1*02:02-DQA1*02:01 / DRB1*07-DQB1*02:02-DQA1*02:01
3 ALTO - 2 MEDIO - 1 BAJO - 8 nc
- DRB1*07-DQB1*02:02-DQA1*02:01 / DRX-DQBX-DQAX
1 ALTO - 3 MEDIO - 2 BAJO - 8 nc
- DRB1*11/12-DQB1*03:01-DQA1*05:05 / DRX-DQBX-DQAX
1 ALTO - 1 MEDIO - 2 BAJO - 2 NO - 8 nc

Abundantes discrepancias con respuestas de los laboratorios

CONCLUSIONES



- ◉ No hay consenso en los laboratorios participantes sobre el riesgo del haplotipo DRB1*07-DQB1*02:02-DQA1*02:01 (ni homocigoto, ni heterocigoto).
- ◉ Ni tampoco en el caso del DRB1*11/12-DQB1*03:01-DQA1*05:05.
- ◉ ¿Utilidad de informar el riesgo?
- ◉ Los clínicos prefieren informe con riesgo. Con equivalencia serológica.
- ◉ Diferente interpretación del riesgo entre clínicos y laboratorios.
- ◉ Participación en control de calidad externo. Tipajes realizados por facultativos no inmunólogos.

¿Pasos siguientes?



- ◉ ¿Podemos llegar a acordar un documento conjunto entre los laboratorios participantes?
- ◉ ¿Con recomendación sobre el informe de resultados?
- ◉ ¿Con acuerdo sobre el riesgo de los distintos haplotipos?

- ◉ ¿Envío de comunicación a congreso? P. ej. Sociedad Española de Enfermedad Celiaca.
- ◉ ¿Envío a publicación? P. ej. Revista Española de Enfermedades Digestivas.

*Muchas gracias a todos los
laboratorios y clínicos que han
participado en este estudio por su
colaboración*

