

Enfermedad celiaca

(Conceptos actuales)

Dr. Raúl Pichardo Bahena,* Dr. Nahum Méndez-Sánchez**

Resumen

En los últimos años los conceptos acerca de la enfermedad celiaca (EC), así tanto como la patogenia han cambiado significativamente. Esto como resultado de la utilización de pruebas serológicas específicas y el desarrollo de los estudios de biología molecular. La epidemiología, así como la presentación clínica de los pacientes ha sido reconsiderada radicalmente. La enfermedad celiaca es una entidad de gran interés para los clínicos e investigadores ya que representa un modelo de interacción entre factores ambientales, genéticos e inmunológicos. El objetivo de esta presentación es la revisión de los factores etiológicos de la enfermedad, así como la epidemiología.

Palabras clave: Enfermedad celiaca, gliadina, inmunología, genética.

Abstract

In the most recently years the pathophysiology and clinical concepts about the celiac disease have been modify significantly. As a result of the implementation of specific serologic tests, and the development of molecular biology techniques. The epidemiology and clinical presentation of celiac disease have been radically reconsidered. Celiac disease is very interesting for the clinicians and scientists because it represents an useful model for the comprehension of disease in which environment, genetic, and immunologic factors interplay.

Key words: Celiac disease, gliadin, immunology, genetic.

Introducción

La enfermedad celiaca (EC) también llamada sprue o enteropatía sensible al gluten se reconoció desde hace muchos años.¹ El nombre de "sprue" deriva de la palabra holandesa spruw, que significa enfermedad aftosa, el término fue introducido debido a la alta prevalencia de úlceras aftosas que presentan los pacientes.² Samuel Gee en 1888 fue el que describió la afección celiaca³ y Bennett et al.⁴ ejemplificaron a la EC al estudiar 15 casos de esteatorrea idiopática en adultos. Más tarde Dicke y van Der Kamer en los 50 fueron los primeros en identificar residuos de gliadina en el cereal relacionándola con la EC.

La asociación entre la ingesta del gluten con las manifestaciones clínicas de la enfermedad ha sido la clave para un mejor entendimiento de la misma. Existen algunas características importantes del gluten es la fracción proteica del cereal que son importantes de comentar. Desde el punto de vista químico el gluten puede ser fraccionado en dos componentes solubles (prolaminas) e insolubles (gluteninas) en alcohol. Una de las carac-

terísticas más importantes de la prolaminas es su alto contenido en glutamina (> 30%) y prolina (>15%), esto a diferencia de las prolaminas del arroz y maíz que contienen menor porcentaje de glutamina y prolina.⁵ Las prolaminas del cereal se subdividen en gliadinas α , β , γ y ω las cuales tienen un peso molecular que va de 20,000 a 75,000 daltons y contienen una secuencia similar de péptidos ricos en glutamina y prolina (Pro-Ser-Gln-Gln y Gln.Gln-Gln-Pro), los que aparentemente son responsables de la toxicidad del gluten en la EC.⁵

La EC, es una intolerancia intestinal permanente hacia la dieta con gliadina de trigo o proteínas relacionadas, que produce lesiones en pacientes genéticamente susceptibles. Esta enfermedad tiene gran relevancia epidemiológica, y en cifras conservadoras se ha informado una prevalencia de 1 en 1,000 personas. Sin embargo, cada vez es más evidente que hay una gran parte de la población que tiene una enfermedad silenciosa y probablemente otra parte tiene enteropatía en forma subclínica.⁶

Uno de los factores que han influido en el interés por estudiar esta enfermedad está basado en el hecho de que la EC es una enfermedad bien caracterizada del enterocito, pero además influenciada por bases inmunogenéticas y el conocimiento de las proteínas responsables de desencadenar la EC. Además de que existe una interacción y modificación de la enfermedad por factores ambientales, genéticos y de inmunidad alterada.

* Departamento de Anatomía Patológica.

** Departamentos de Investigación Biomédica y Gastroenterología.

Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

Epidemiología

En un estudio multinacional europeo se encontró que uno de cada 1,000 nacidos vivos está afectado por esta enfermedad, estadísticas similares se encuentran en Sudamérica.⁷ Interesantemente la prevalencia de EC en familiares de primer grado varía entre 8% y 18%, pero ésta se incrementa hasta el 70% en gemelos monocigotos.⁸ Así mismo, otros estudios han reportado que cuando se aplican métodos de escrutinio a familiares en primer grado de pacientes afectados, así como en donadores de sangre se ha encontrado EC silenciosa en 1 de cada 266 personas.³

Factores genéticos

Estudios familiares

Existe una fuerte evidencia de que la influencia genética juega un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad, ya que existen múltiples casos de pacientes enfermos dentro de una misma familia. En un estudio multicéntrico se observó una prevalencia de la enfermedad, entre los familiares en primer grado de los enfermos, que alcanza el 8.7%, mientras que en controles fue de... Muchos de los pacientes detectados son completamente asintomáticos.⁹ Una mayor confirmación de estos hechos es que el 75% de los gemelos monocigóticos están afectados por la enfermedad.

Genes de los antígenos mayores de histocompatibilidad (HLA)

La mayor asociación genética de la EC es con los genes y gen productor de los complejos mayores de histocompatibilidad, en locus del cromosoma 6. Inicialmente la EC se asoció con la molécula B8 HLA clase I; sin embargo, posteriormente se identificó una mayor asociación con la molécula DR3 de HLA clase II. Aunque la molécula DR7 también se ha encontrado estar asociada, particularmente en la población del suroeste de Europa. Más recientemente se identificó una asociación más importante con el alelo DQw2,¹⁰ una molécula del HLA clase II, ligada al desequilibrio del DR3 y DR7. Asimismo, hay evidencias convergentes de una asociación primaria con el heterodímero codificado por los genes DQA1*0501 y por el DBB1*0201, localizados en la posición cis en individuos positivos para DR3 DQ2 o en la posición trans en individuos heterocigóticos en DR5 DQ7 DQ2.¹¹ La EC también se ha reportado estar

asociada con alelos DP, pero parece ser que está primeramente asociada con los genes DQ; sin embargo, DQw2 y el heterodímero DQA1*0501 DQB1*0201 no se explica en todos los casos de EC. Los datos disponibles de los pacientes con EC que son negativos para DQw2 indican que casi invariablemente expresan alelos DR4 DQw8 de los HLA. Aunque los sujetos positivos para DR4 tienen diferentes alelos DRB1 que codifican variantes del DR4, muchos expresan el alelo DQB1*0302, este último es probable que le confiera susceptibilidad en el haplotipo DR4.^{12,13}

El mecanismo más probable que explique la asociación con los genes de HLA clase II es el que las moléculas DQ se unen a fragmentos de péptidos de antígenos involucrados en la patogénesis de la EC que están presentes en las células T. Estudios recientes han evidenciado que en la mucosa intestinal de los pacientes con EC, tienen linfocitos T que reconocen a los péptidos de gliadina cuando el heterodímero DQ está presente.¹⁴

Genes no HLA

Otros genes que pueden conferir susceptibilidad para EC, son aquellos de receptores de células T (TCR), que determinan la estructura de los receptores de membrana, los que pueden reconocer los complejos péptidos / HLA,¹⁵ genes involucrados en el proceso de transporte de péptidos dentro de la célula y genes que controlan la síntesis de citoquinas o receptor de citoquinas. No hay evidencia de que halla una relación directa con los alelos TAP1, o que un alelo alterado del TNF α (promotor de la región polimórfica) esté asociado con EC.

Patogénesis

Respuesta inmune anormal en EC

Actualmente es aceptado que la EC es una enteropatía del intestino delgado mediada inmunológicamente. La figura 1 muestra la complejidad de la patogenia de esta enfermedad y los mecanismos que se han propuesto intervienen en la misma. La lesión de la mucosa muestra imágenes que sugieren una sobre-estimulación inmunológica humoral y mediada por células. Modelos experimentales in vitro e in vivo en los que la hipersensibilidad retardada ha apoyado la hipótesis de que el mecanismo mediado por células es el inductor del daño a la mucosa. El aplanamiento de la muco-

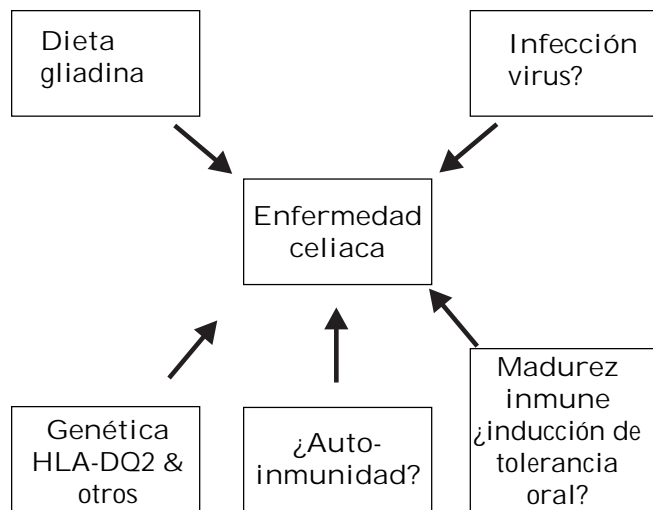


Figura 1. Gatillo y factores predisponentes en la enfermedad celíaca.

sa del intestino delgado ocurre in vivo durante la evolución de la enfermedad de injerto contra huésped o en el rechazo de trasplante de intestino delgado (Figura 2). El paralelismo entre dichos modelos y la mucosa en la EC tienen una secuencia de eventos similar a los eventos desencadenados por la gliadina, que en etapas tardías lleva a la mucosa a la atrofia, sugiriendo un mecanismo inmunopatogénico similar. Por otra parte no todas las imágenes de la lesión celíaca pueden ser reproducidas por estos sistemas, el daño al enterocito presente en la mucosa celíaca está ausente en los modelos animales de la hipersensibilidad retardada. Sin embargo, no sólo la respuesta inmunológica

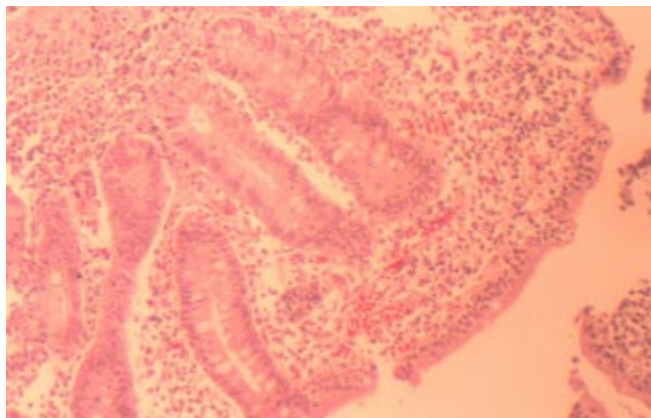


Figura 2. Mucosa duodenal con acortamiento y aplanamiento del epitelio de superficie (200x).

celular es anormal, sino también hay sobreproducción inmunológica de la mucosa y hay evidencia inmunohistoquímica de activación del complemento subepitelial, la cual puede contribuir a la patogénesis de la lesión de la mucosa.¹⁶

Inmunidad celular de la mucosa

Linfocitos intraepiteliales

Los linfocitos intraepiteliales muestran diferentes patrones de expresión de marcadores de superficie, cuando son comparados con los de células T circulantes o de la lámina propia, porque más del 90% expresan CD8 y menos del 10% CD4. Los linfocitos T intraepiteliales (LIEs) pueden expresar formas $\alpha\beta$ (90% de las células) o formas $\gamma\delta$ (10% de las células) de los TCR. En la mucosa celíaca el porcentaje de TCR $\gamma\delta^+$ LIEs en pacientes tratados y no tratados.^{17,18} En familiares sanos, la densidad de esas células estaba asociada con marcadores genéticos de susceptibilidad de EC.¹⁹ Aunque el papel de las células $\gamma\delta$ permanece desconocido, su afinidad general por las superficies mucosas y su activación por proteínas de choque térmico sugieren que son reclutadas en respuesta al estrés antigénico y en la eliminación de células dañadas. De hecho el incremento en la expresión de proteínas de choque térmico ha sido detectado en el epitelio de pacientes no tratados. En pacientes celíacos, muy pocos LIEs expresan marcadores de membrana de activación, como p55, cadenas α del receptor de interleucina 2 (IL-2) (CD25). LIEs expresan el antígeno Ki67, un marcador de proliferación celular, que fueron observados exclusivamente en pacientes con EC. Una evidencia que apoya estas observaciones es que los LIEs están estimulados particularmente en las lesiones activas, ya que un mayor número de estas células expresa el marcador de memoria CD45RO. Estos hallazgos de que los TCR $\gamma\delta^+$ LIEs expresan CD45RO más que los TCR $\alpha\beta^+$ contraparte, y que hay un mayor incremento de TCR $\alpha\beta^+$ subserie en respuesta al gluten.²⁰ Lo que sugiere que la reactividad al gluten reside en TCR $\alpha\beta^+$ población. Aún no hay evidencias que sugieran que la proliferación específica de linfocitos expresen alguna región V de los TCR.

Linfocitos de la lámina propia

En contraste con la lámina propia las células CD8⁺ representan la menor proporción de células, 70% son CD4⁺. En la mucosa celíaca no tratada un significativo

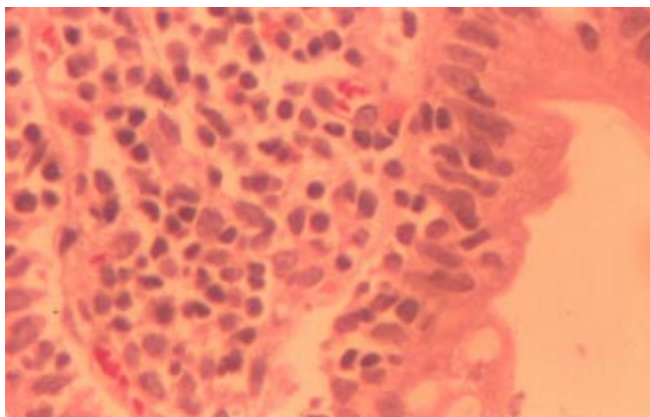


Figura 3. Migración de linfocitos hacia el epitelio de superficie (400x).

incremento en el porcentaje de células CD25⁺ han sido descritas²¹ (Figura 3), pero sólo ocasionales linfocitos T expresan Ki67,²² este hallazgo sugiere una activación no proliferante de esas células. Muchos investigadores favorecen la hipótesis de que la activación de células T de la lámina propia por antígenos presentados de la clase II de los HLA es uno de los primeros eventos dirigidos por la gliadina.²² El reconocimiento de antígenos lleva a sobre regulación en la expresión del receptor de IL-2 y producción de citoquinas. Muy poco se sabe acerca del patrón de citoquinas producido, en particular si el patrón Th1 p Th2 prevalece en la mucosa celiaca. Es razonable inferir que algunos de estos fenómenos sean observados en la mucosa celiaca (v.g. sobre regulación de la expresión de la clase II en enterocitos de las criptas, sobre regulación de la expresión de moléculas de adhesión o incremento en la permeabilidad intestinal), son consecuencias del incremento en la producción de interferón, otra citoquina pro-inflamatoria. Una significativa contribución a la definición del fenotipo de las células T ayudadoras en la mucosa celiaca proviene del análisis de citoquinas producidas por células TCR CD4⁺ α/β ⁺ CD25⁺, recientemente obtenidos de las biopsias de celiacos in vitro expuestas a gliadina.²³

Inmunidad humoral

En la mucosa celiaca no tratada el número de células plasmáticas secretoras de IgA está significativamente incrementada, con una alta frecuencia de expresión de cadenas J.¹⁵ Esta observación se correlaciona con el incremento en la generación de IgA observada en cultivo de mucosa celiaca no tratada.²⁶ Además de estos ha-

llazgos hay un aumento en la producción de IgM y sobre expresión del componente secretor de citoquinas inducidas por el epitelio, que refleja una condición de aumento en la inmunidad secretora. Además, altas concentraciones de anticuerpos IgM anti-gliadina, otros anticuerpos de las clase IgM, y anticuerpos IgA anti-gliadina (el patrón de anticuerpos intestinales celiac-like) han sido encontrado en especímenes de líquido yeyunal y lavado intestinales de pacientes celiacos no tratados. Es de gran interés sobre este patrón peculiar de inmunidad secretora intestinal en pacientes celiacos que persiste después que la mucosa se recobra después de una dieta libre de gluten.²⁷

Modelos experimentales

La activación in vivo de la inmunidad de la mucosa mediada por células puede ser reproducida in vitro usando cultivo de tejidos de mucosa celiaca tratada. En dichos sistemas, la gliadina digerida es capaz de inducir la expresión de moléculas HLA – DR por el epitelio de las criptas,²⁸ y la aparición de receptores de IL-2 en las células mononucleares de la lámina propia, ya sean células T y macrófagos.²⁷ Sin embargo, hay un aumento considerable en la expresión de ICAM 1 en las células reclutadas, en la lámina la porción subepitelial de la lámina propia y en la matriz extracelular. Todos esos fenómenos son específicos de la mucosa celiaca estimulada por péptidos de gliadina. Esto representa una evidencia de activación inmunológica, algunas de ellas son el resultado de la estimulación por citoquinas inflamatorias.

Inmunogenicidad de secuencias de prolaminas

Como lo hemos señalado previamente, los cereales que son tóxicos para los pacientes con EC, son el trigo, centeno, cebada, avena. La toxicidad del trigo resulta de la fracción protéica de gliadina, y la toxicidad de otros cereales está asociada con las fracciones de prolamina equivalentes a la gliadina en granos de otras especies. La secuencia de aminoácidos responsable de la enfermedad no han sido totalmente dilucidados. In vivo los retos son difíciles debido a la relativa invasividad y necesidad de grandes cantidades de péptidos sintéticos para ser probados.³⁰ Toda la evidencia disponible apoya la presencia de epítopes inmunológicos en la porción terminal de parte de la molécula, el péptido A – gliadina 31 – 43 se ha encontrado ser reactivo.^{31,32} Más aún, estudios muy recientes in vivo han confirmado estos

datos, ya que se han evidenciado los cambios histológicos que ocurren en la mucosa intestinal después de exponerla a 200 mg de péptido sintético con la secuencia 31 – 49 de A – gliadina.³³

Enfermedad celiaca potencial

Como se ha mencionado ha habido un aumento en la detección de sensibilidad al gluten, caracterizada por inmunidad humoral anormal al gluten y proteínas relacionadas en un ambiente genético apropiado, esto no está restringido a los pacientes con mucosa intestinal aplanada con dietas que contengan gluten. Un espectro dinámico de daño a la mucosa se ha descrito en formas infiltrativas o imágenes hipoplásicas.³⁴ No sólo anomalías patológicas, sino inmunológicas se han propuesto para los pacientes con sensibilidad al gluten sin una forma florida de EC. A estos sujetos se les deno-

mina con los términos de latente, potencia o EC de bajo grado.²³ Las anomalías detectadas en dichas pruebas incluyen incremento en la expresión γ/δ por los LIEs, así como el patrón de anticuerpos intestinales celiac-like. Los familiares en primer grado son la población con dicho potencias para EC. 41% de los familiares vivos sanos tienen un incremento en la densidad de LIE γ/δ ³⁶ y la presencia de cambios inflamatorios detectados por inmunohistoquímica, como la presencia de células CD25+, detección intensa de anticuerpos epiteliales DP y DQ, así como un incremento en el porcentaje de células de las criptas en mitosis.²⁰

Protección de la mucosa no inmune

Una gama de mecanismos no inmunes que ofrecen protección a la mucosa del tubo digestivo, en cual en el adulto ocupa una superficie de aproximadamente

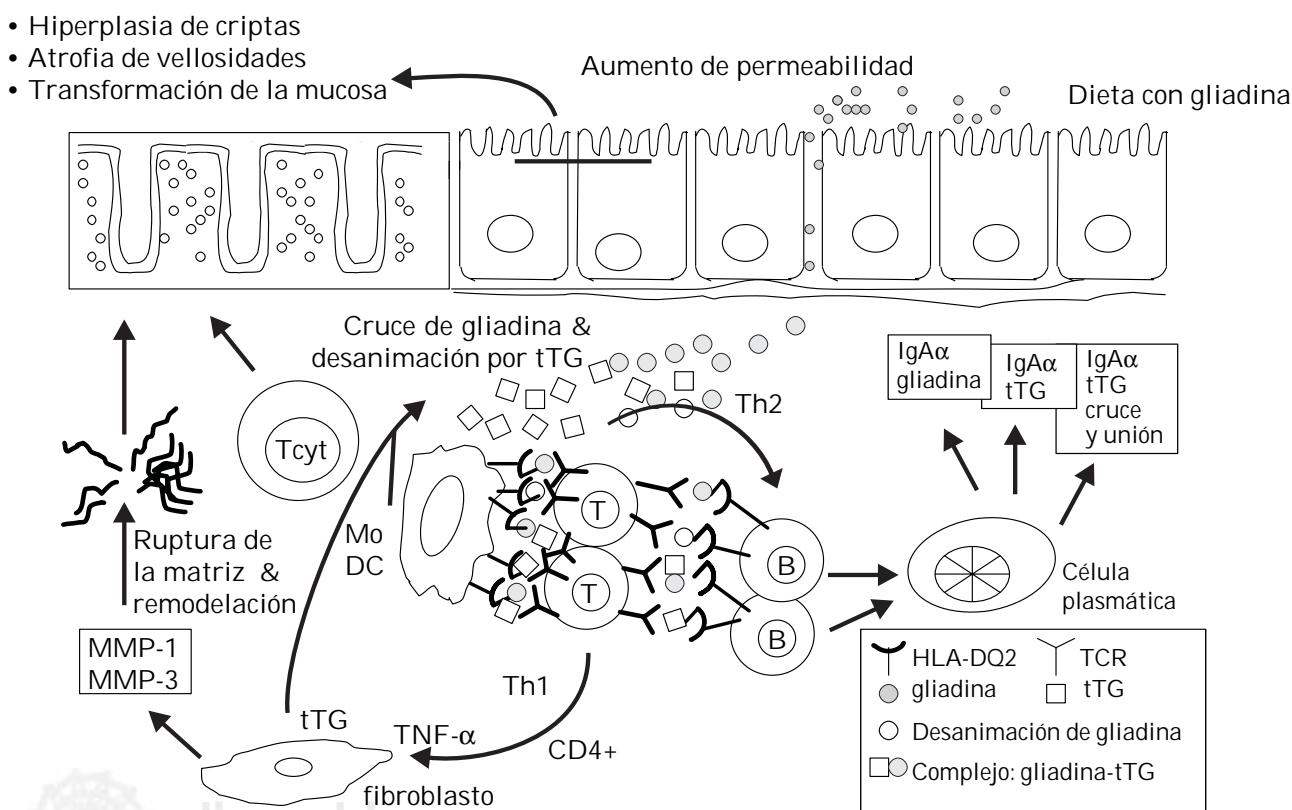


Figura 4. La gliadina es el gatillo para la producción de anticuerpos y el remodelamiento de la mucosa. Cuando la gliadina arriba a la lámina propia, especialmente cuando la integridad de la mucosa está comprometida, tal como sucede en infecciones o por lesión química de la mucosa intestinal. En individuos genéticamente predispuestos (HLA DQ2 o HLA DQ8 positivos). La gliadina es presentada por las células encargadas de presentar a antígenos como las células B, esto da como resultado la producción de anticuerpos, inflamación y remodelamiento de la mucosa en donde intervienen múltiples componentes de la respuesta inmune.

Cuadro I. Factores no inmunológicos de protección de la mucosa intestinal.

pH gástrico	Recambio celular
Secreciones pancreáticas	Factores innatos
Actividad peristáltica	Lactoferrina
Bilis	Lisozimas
Moco intestinal	Peroxidasas
Glicocáliz	Microflora residente

200 a 300 m². El moco de la mucosa intestinal protege al epitelio de la digestión de los jugos pancreáticos y sales biliares y provee un ambiente rico en IgA secretoria.³⁸ El glicocáliz contiene enzimas que transportan proteínas necesarias para la absorción de nutrientes. Forma una capa por arriba del borde en cepillo de las microvellosidades y provee un ambiente hostil para los patógenos potenciales. La constante migración de células epiteliales desde las criptas hacia el epitelio de superficie que entran en apoptosis³⁹ ofrece una protección adicional.

Los factores innatos de protección incluyen proteínas, como la lactoferrina, lisozima y peroxidasas, que son secretadas dentro de la superficie mucosa por glándulas exocrinas que son capaces de inhibir o de matar un rango importante de microorganismos.^{40,41} Finalmente el tubo digestivo sano es el asiento de al menos 400 especies de bacterias, que incluyen estreptococos, lactobacilos y enterobacterias, que cuentan con 10⁵ UFC/mL en el colon. Esta flora residente compite con los patógenos por los sitios de unión. Asimismo, contribuye con la inmunidad local produciendo sustancias antimicrobianas como colecisininas y ácidos grasos de cadena corta⁴² (Cuadro I).

Conclusiones

La EC es un padecimiento complejo. Sin embargo, afortunadamente hoy en día ha habido grandes adelantos en su entendimiento. Estamos seguros que el conocimiento actual del muy complejo sistema inmunológico de la mucosa intestinal es importante no sólo como parte de la fisiología normal, sino para tratar de entender la patogenia de esta enfermedad, que como es fácil de entender el desencadenamiento de la misma, así como de la sintomatología, están estrechamente interrelacionadas entre el sustrato genético, la inmunología de la mucosa y los factores ambientales. De esta interacción depende que los individuos con susceptibilidad a la enfermedad, desarrollen o no sintomatología (Figura 4). En el futuro, el mayor desarrollo de la biología molecular nos ayudará a entender completamente los mecanismos involucrados en la patogenia de esta enfermedad. Lo que a su vez nos ayudará con tratamientos más específicos y eficaces para nuestros pacientes.

Referencias

1. Thomas C. On the celiac affection. In: Major RH, ed. Classic descriptions of disease. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1945; 600-601.
2. Truelove S, Reynell P. Celiac disease and tropical sprue. In: Disease of the digestive system. Oxford, England: Blackwell, 1972; 289-315.
3. Gee S. On the celiac affection. St Barth Hosp Res 1888; 24: 17-20.
4. Bennett T, Hunter D, Vaughan J. Celiac disease persisting into adulthood. QJM 1932; 1: 603-607.
5. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. Gastroenterology 2000; 119: 234-242.
6. Tracone R, Greco L, Auricchio S. Gluten-sensitive enteropathy. Pediatric Clinics of North America 1996; 43: 355-373.
7. Polanco I, Jasinski C, de Rosa S. Celiac disease in Argentina and Uruguay. Dyn Nutr Res 1992; 2: 57.
8. Rubin C, Brandborg LL, Phelps PC, Tylor HC. Studies of celiac disease. Part I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. Gastroenterology 1960; 38: 28-38.
9. Hed J, Leden G, Ottosson E. IgA anti-gliadin antibodies and jejunal mucosal lesions in healthy blood donors. Lancet 1986; 2: 215.
10. Auricchio S, Mazzacca G, Tosi R. Celiac disease as a familial condition: Identification of asymptomatic celiac patients within family groups. Gastroenterol Int 1988; 1: 25.
11. Tosi R, Vismara D, Tanigaki N. Evidence that celiac disease is primarily associated with a DC locus allelic specificity. Clin Immunol Immunopathol 1983; 28: 395-404.
12. Sollid LM, Markussen G, Ek J. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA - DQ α/β heterodimer. J Exp Med 1989; 169: 345-50.
13. Mantovani V, Corazza Gr, Braglieri M. Asp57-negative HLA DQbeta chain and DQA1*0501 allele are essential for the onset of DQw2-positive and DQw2-negative celiac disease. Clin Exp Immunol 1993; 91: 153-156.
14. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I. HLA-DR and DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non DR3 or non DR5/7. Human Immunol 1992; 35: 188-192.
15. Lundin KE, Scott H, Hansen TS, Fausa. Gliadin-specific, HLA-DQ (A1*0501, B1*0201) restricted T cells from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. J Exp Med 1993; 178: 187-196.
16. Roschmann E, Wienker TF, Gerok W, Volk BA. T-cell receptor variable genes and genetic susceptibility to celiac disease: an association and linkage study. Gastroenterology 1993; 105: 1790-1796.
17. Halstensen TS, Hvatum M, Scott H. Association of subepithelial deposition of activated complement and immunoglobulin G and M response to gluten in celiac disease. Gastroenterology 1992; 102: 751-759.
18. Halstensen TS, Scott H, Brandtzaeg P. Intraepithelial T cells of the TCR gamma delta CD8 - and Vdelta1/Jdelta1 + phenotypes

- are increased in coeliac disease. *Scand J Immunol* 1989; 30: 665-672.
19. Spencer J, Isaacson PG, Diss TC. Expression of disulfide-linked and non-disulfide-linked forms of the cell receptor gammadelta heterodimer in human intestinal intraepithelial lymphocytes. *Eur J Immunol* 1989; 19: 1335-1338.
 20. Holm K, Maki M, Savilahti E. Intraepithelial gammadelta T-cell-receptor lymphocytes and genetic susceptibility to celiac disease. *Lancet* 1992; 339: 1500-1503.
 21. Kutlu T, Brousse N, Rambaud C. N T cell receptor (TCR) alphabeta + but not of TcR gammadelta + intraepithelial lymphocytes with the grade of villous atrophy in celiac patients on a long-term normal diet. *Gut* 1993; 34: 208-214.
 22. Halstensen TS, Brandtzaeg P. Activated T lymphocytes in the celiac lesion: Non-proliferative activation (CD25) of CD4 + alphabeta cells in the lamina propria but proliferation (Ki-67) of alphabeta and gammadelta cells in the epithelium. *Eur J Immunol* 1993; 23: 505-510.
 23. 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: 330-354.
 24. Kett K, Scott H, Fausa O. Secretory immunity in celiac disease: Cellular expression of immunoglobulin A subclass and joining chain. *Gastroenterology* 1990; 99: 386-92.
 25. Wood GM, Howdle PD, Trejdosiewicz LK et al. Jejunal plasma cells and in vitro immunoglobulin production in adult coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1987; 69: 123-132.
 26. O'Mahony S, Vestey JP, Ferguson A. Similarities in intestinal humoral immunity in dermatitis herpetiformis without enteropathy and in celiac disease. *Lancet* 1990; 335: 1487-1490.
 27. Fais S, Maiuri L, Pallone F. Gliadin-induced changes in the expression of MHC-class II antigens by human small intestinal epithelium. Organ culture studies with celiac disease mucosa. *Gut* 1992; 33: 472-475.
 28. Cox GJ Jr, McDonald GB. Graft-versus-host disease of the intestine. *Springer Semin Immunopathol* 1990; 12: 283-299.
 29. Maiuri L, Troncone R, Coletta S. A-Gliadin 31-43 sequence activates intestinal cell-mediated immunity in the celiac mucosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993.
 30. Bland PW, Warren LG. Antigen presentation by epithelial cells of the rat small intestine: I. Kinetics, antigen specificity and blocking by anti-Ia antisera. *Immunology* 1986; 58: 1-7.
 31. Sturgess R, Day P, Ellis HJ. Wheat peptide challenge in celiac disease. *Lancet* 1994; 343: 758-61.
 32. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of celiac disease-active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150-151.
 33. Holm K, Savilahti E, Koskimies S. Immunohistochemical changes in the jejunum in first-degree relatives of patients with celiac disease and the coeliac disease marker DQ genes. HLA class II antigen expression, interleukin 2 receptor positive cells and dividing crypt cells. *Gut* 1994; 35: 55-60.
 34. Magnusson KE, Stjernstrom I. Mucosal barrier mechanisms: Interplay between secretory IgA (SIgA), IgG and mucins on the surface properties and association of salmonellae with intestine and granulocytes. *Immunology* 1982; 45: 239-248.
 35. Shibahara T, Sato N, Waguri S et al. The fate of effete epithelial cells at the villus tips of the human small intestine. *Arch Histol Cytol* 1995; 58: 205-219.
 36. Kalmar JR, Arnold RR. Killing of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* by human lactoferrin. *Infect Immun* 1998; 56: 2552-2557.
 37. Laible NJ, Germaine GR. Bactericidal activity of human lysozyme, muramidase-inactive lysozyme, and cationic polypeptides against *Streptococcus sanguis* and *Streptococcus faecalis*: Inhibition by chitin oligosaccharides. *Infect Immun* 1995; 48: 720-728.
 38. Tenovuo J, Kurkijarvi K. Immobilized lactoperoxidase as a biologically active and stable form of an antimicrobial enzyme. *Arch Oral Biol* 1981; 26: 309-314.