

Enfermedad celíaca

TRATAMIENTO

AVANCES *pág. 257*

CLÍNICA *pág. 262*

DIAGNÓSTICO *pág. 267*

AMADO SALVADOR
PEÑA

Centro Médico Universitario
Vrije Universiteit, Ámsterdam,
Países Bajos.

Tratamientos de futuro: ¿algo más que la dieta sin gluten?

Puntos clave

El tratamiento de la enfermedad celíaca consiste todavía en la dieta exenta de gluten, que debe mantenerse de por vida.

La dieta del enfermo celíaco no sólo no debe contener gluten, sino que es importante que sea equilibrada y contenga las cantidades normales de grasa, proteínas e hidratos de carbono.

En el esprue refractario pueden ser útiles los inmunosupresores, modificaciones dietéticas (como la dieta elemental) y, en algunos casos, se pueden plantear tratamientos experimentales como el trasplante autólogo de médulas ósea. La celíaca refractaria puede ser secundaria a linfoma difuso, que requiere tratamiento con quimioterapia.

Una enzima, la prolil-endopeptidasa, derivada originalmente de una bacteria, es capaz de hidrolizar los péptidos inmunodominantes del gluten, lo cual abre perspectivas de tratar los alimentos de forma enzimática, previamente a su llegada al duodeno.

La enfermedad celíaca o enteropatía por gluten es una enfermedad multifactorial y poligénica. La variedad clínica es tal, que la enfermedad celíaca no es únicamente del dominio del digestólogo, sino que los pacientes, a menudo sin alteraciones gastrointestinales claras, van al dermatólogo, al hematólogo, al endocrino y al internista. La enfermedad celíaca conlleva, a largo plazo, un riesgo de adenocarcinoma y linfoma, por lo que es importante el diagnóstico precoz. Gracias a los nuevos conceptos sobre la patogenia de la enfermedad y el avance en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, es posible prever nuevas terapias en un futuro no lejano para liberar a los pacientes de la terapia que hoy en día sigue siendo indispensable, la terapia sin gluten.

Tratamiento clásico

Durante la segunda guerra mundial, el pediatra Dicke estudió y publicó en los Países Bajos el descubrimiento de la importancia del trigo en el desarrollo de la enfermedad. Los niños alimentados con bulbos de tulipanes mejoraron cuando el pan escaseó en los Países Bajos y, tras la operación "maná", que reintrodujo el pan, los niños con enfermedad celíaca recayeron. Estas observaciones explican los efectos beneficiosos observados en las dietas exentas de todo tipo de cereales que se utilizaban desde 1930, ricas en hidratos de carbono, la de plátanos de Haas o la de Fanconi a base de frutas y vegetales. Al finalizar la guerra, Dicke estudió con el bioquímico Van der Kamer, quien había introducido el método de determinación del contenido de grasa en heces, el efecto de la harina de trigo en la producción de la esteatorrea y los síntomas de los niños. Demostraron que la toxicidad reside, de manera específica, en la fracción proteica, el gluten y, de modo más concreto, en la gliadina^{1,2}.

Otros investigadores confirmaron pronto estas observaciones tanto para la enfermedad celíaca del niño como para la esteatorrea del adulto. De esta forma, se acuñó el término de enteropatía sensible al gluten. Durante muchos años se pensó que la celíaca del niño era diferente de la esteatorrea del adulto. Christopher Booth, entre otros, demostró que los niños diagnosticados de celíaca en el famoso hospital de Great Ormond Street de Londres, después de haber dejado la dieta sin gluten durante la pubertad, desarrollaban más tarde la clínica de la celíaca del adulto.

El tratamiento de la enfermedad celíaca consiste desde los años cincuenta en la supresión de la dieta de todos los productos que contengan gluten, entre los que destacan los alimentos cuya manufacturación incluye harinas de cebada, centeno y trigo. Aunque hace poco tiempo se puso en entredicho la toxicidad de la avena, no se cuenta con estudios concluyentes. Ahora que sabemos la importancia de la estructura molecular del gluten y de los péptidos que desarrollan la atrofia de las vellosidades se comprende mejor su menor toxicidad. La avena tiene muy pocos péptidos de las características de los que se encuentran abundantemente en el trigo, la cebada y el centeno^{3,4}.

Tiempo de respuesta

La dieta del enfermo celíaco no sólo no debe contener gluten, sino que es importante que sea equilibrada y contenga las cantidades normales de grasa, proteínas e hidratos de carbono.

La recuperación histológica completa no se produce de inmediato tras la supresión del gluten de la dieta del enfermo celíaco; en adultos puede incluso tardar más de 2 años y en los niños no ocurre antes de un año de tratamiento dietético.

Durante la primera fase del tratamiento, las disacaridasas y dipeptidasas, enzimas del borde en cepillo de los enterocitos, suelen estar disminuidas, además hay un aumento de la permeabilidad de la pared intestinal. Por este motivo, es necesario excluir, de manera temporal, la lactosa hasta la recuperación de las enzimas de la pared intestinal. Así mismo, y de acuerdo con el grado de malabsorción o de desnutrición, o ambos, del paciente, es posible que el tratamiento dietético inicial requiera recomendar una dieta hipoalérgica, hipercalórica o baja en fibra.

Fármacos con gluten

Un aspecto importante en este grupo de pacientes consiste en recordar que los fármacos que se prescriben para otros trastornos no deben contener excipientes con gluten, por lo que siempre ha de consultarse el prospecto o preguntar al farmacéutico.

Falta de respuesta a la dieta sin gluten

Si el paciente no mejora en pocas semanas tras la supresión del gluten en la dieta, deben revisarse, de forma minuciosa, los siguientes aspectos:

- Confirmar el diagnóstico de enfermedad celíaca en la biopsia intestinal mediante la revisión de la anatomía patológica, de ser posible por un patólogo entrenado.
- Comprobar si la eliminación de gluten es completa, ya sea de forma voluntaria o involuntaria.
- Supervisión de un dietista o nutricionista para asegurar el estricto cumplimiento de la dieta sin gluten.
- Colaboración con la Asociación de Pacientes Celíacos, que puede ser de gran ayuda para el paciente y sus familiares a la hora de llevar bien la dieta (www.celíacos.org).
- Excluir enfermedad celíaca refractaria.

Enfermedad celíaca refractaria o esprue refractario

Biagi y Corazza⁵ han propuesto llamar enfermedad celíaca refractaria a los casos en que se había demostrado sensibilidad al gluten y luego no responden sin tener evidencia de linfoma, yeyunitis ulcerosa o esprue colágeno. A

los pacientes en que no se ha demostrado sensibilidad al gluten, pero que tienen atrofia de las vellosidades intestinales, se les puede llamar esprues refractarios no celíacos.

Hay 2 formas de celíaca refractaria⁶⁻¹⁰. El tipo 1 se caracteriza por una falta de respuesta al gluten, atrofia de las vellosidades intestinales, infiltración policlonal de la lámina propia de la mucosa del intestino delgado^{5,6,9}, aumento de interleucina (IL)-15 e interferón gamma¹¹. La celíaca refractaria tipo 2 se caracteriza por monoclonalidad de células T y desarrollo de linfoma de células T^{7,9}. Recientemente, hay evidencia de que los sujetos homocigotos por el HLA-DQ2 pueden tener un mayor riesgo de desarrollar enfermedad celíaca refractaria¹².

¿Algo más que la dieta sin gluten?

Por tanto, la pregunta ¿algo más que la dieta sin gluten?, proveniente de los editores de este artículo, puede interpretarse de 2 maneras. La primera es la necesidad de fármacos inmunosupresores, quimioterapia y trasplante en los pacientes que no responden a la dieta sin gluten, y la segunda, más novedosa y de gran interés para todos los pacientes, es la posibilidad de poder comer de nuevo alimentos que contengan gluten, bien por introducir nutrición enteral o parenteral sin proteínas, bien por manipulación de los alimentos: enzimas específicas que permitan la hidrólisis total de los péptidos que desencadenan la enfermedad o por alteración de la respuesta inmune anormal, como podría ser mediante la restitución de la tolerancia.

Falta de respuesta en enfermedades asociadas a la celíaca

La enfermedad celíaca está asociada a diferentes formas de anemia, osteoporosis, cáncer y defectos neurológicos, además de a la presencia de enfermedades autoinmunes asociadas y, aunque la dieta sin gluten es el tratamiento más efectivo de la enfermedad, el efecto que tiene en las manifestaciones extraintestinales y las enfermedades asociadas está aún por determinar¹³.

Tratamiento inmunosupresor

Los pacientes con enfermedad celíaca refractaria requieren tratamiento con corticoides y

Lectura rápida



La enfermedad celíaca conlleva, a largo plazo, un riesgo de adenocarcinoma y linfoma; además de afectar a la calidad de vida del paciente, por lo que es importante el diagnóstico y el tratamiento precoz.

El tratamiento de la enfermedad celíaca consiste, desde los años cincuenta, en la supresión de la dieta de todos los productos que contengan gluten, entre los que destacan los alimentos cuya manufacturación incluye harinas de cebada, centeno y trigo.

La dieta del enfermo celíaco no sólo no debe contener gluten, sino que es importante que sea equilibrada y contenga las cantidades normales de grasa, proteínas e hidratos de carbono.

Si el paciente no mejora en pocas semanas tras la supresión del gluten en la dieta, deben revisarse, de forma minuciosa, las diferentes posibilidades diagnósticas.

Debe confirmarse el diagnóstico de enfermedad celíaca en la biopsia intestinal mediante la revisión de la anatomía patológica, a ser posible por un patólogo entrenado.



Lectura rápida



Comprobar si la eliminación de gluten es incompleta, voluntaria o involuntaria.

Supervisión de una dietista o nutricionista para asegurar el estricto cumplimiento de la dieta sin gluten.

Excluir celiaca refractaria.

Los pacientes con esprue celíaco refractario de tipo 1 pueden ser tratados con corticoides, azatioprina, infliximab y/o otros inmunomoduladores, y responden, en ocasiones, a una dieta elemental.

Los pacientes con esprue celíaco refractario de tipo 2 deben ser tratados como un linfoma intestinal si fracasan los inmunosupresores. En algunos pacientes puede ser útil el trasplante autólogo de médula ósea.

Se está experimentando con enzimas de origen bacteriano que pueden hidrolizar los péptidos del gluten, transformándolos en no tóxicos antes de su llegada al duodeno.

Asimismo existe la posibilidad de terapias génicas, cuya investigación se está dirigiendo actualmente, sobre todo, a la interleucina-15.



otros inmunosupresores como la azatioprina¹⁴⁻¹⁸. Más recientemente, la terapia con antígeno de necrosis tumoral alfa (TNF- α) se ha descrito en una paciente con celiaca refractaria que presentó un deterioro después de una respuesta inicial con ciclosporina y glucocorticoides¹⁹ y en otra paciente en la que se indujo la remisión con infliximab, y se mantuvo con prednisona y azatioprina; recientemente se ha informado de un caso tratado con alantuzumab²⁰. También la terapia con IL-10 subcutánea recombinante humana (8 μ g/kg) 3 veces por semana durante 3 meses se ha probado en 10 pacientes con celiaca refractaria. Únicamente un paciente recuperó las vellosidades intestinales a los 3 meses de tratamiento. Es posible que una aplicación local de IL-10 a través del método creado por ingeniería genética en un probiótico, el *Lactococcus lactis*, sea más efectiva en el control local intestinal de la respuesta inflamatoria²¹, pero esta tecnología está todavía en desarrollo. Lo mismo se puede decir de la utilización de un retrovirus para incorporar el gen de la IL-10 en linfocitos para producir inmunosupresión^{22,23} o con protocolos semejantes a los utilizados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal experimental²⁴⁻²⁶.

Enfermedad celíaca refractaria secundaria a linfoma difuso

La enfermedad celíaca refractaria puede ser secundaria a linfoma difuso. El linfoma en estos pacientes es una entidad histológica de células T²⁷⁻²⁹. En este caso, no responden a los glucocorticoides ni a los inmunosupresores habituales. Estos pacientes necesitan quimioterapia, pero, aun así, el pronóstico es sombrío, con una alta mortalidad³⁰. En Southampton, Reino Unido, se trató a 31 pacientes con enteropatía asociada a los linfomas de las células T (EATL) entre 1979 y 1996, y 23 eran varones. Se trató a 24 (77%) de los pacientes con quimioterapia y a los otros 7 sólo con resección quirúrgica. Se observó, como complicaciones, hemorragia, perforación y/o fístula enterocólica en 14 pacientes que tuvieron una respuesta parcial. Veintiséis (84%) pacientes murieron por recidiva, progresión de la enfermedad o complicaciones. Únicamente 5 de los 31 pacientes han mantenido una supervivencia larga³¹.

Los linfomas intestinales pueden aparecer de una forma localizada o de forma difusa, como una EATL. A menudo, se asocia con lesiones ulcerosas profundas, lo que explica la presen-

tación con perforación antes o durante el tratamiento. Los linfocitos intraepiteliales monoclonales de la yeyunitis ulcerosa exhiben el genotipo e inmunofenotipo de EATL³².

Tratamiento por trasplante autólogo de médula ósea o células heterólogas hematopoyéticas

No hay un tratamiento adecuado para la EATL, y está restringido a tratamientos tóxicos y de larga evolución con fármacos inmunosupresores, por lo que, más recientemente, se considera el trasplante autólogo de médula ósea o células heterólogas del sistema hematopoyético como una posible alternativa³³⁻³⁵. Dosis altas de ciclofosfamida, seguidas de factor estimulante de granulocitos y células autólogas de la médula ósea aislada de sangre periférica en enfermedades severas autoinmunes han tenido resultados preliminares alentadores³⁶ y abren esperanzas para pacientes con celiaca refractaria y desarrollo de linfoma intestinal.

Tratamiento por nutrición enteral o parenteral

La primera observación de tratamiento con éxito de la enfermedad celíaca refractaria con una dieta de exclusión proteica además de gluten es, probablemente, la descripción de una mujer de 44 años que respondió a la eliminación de todas las proteínas dietéticas en la Universidad de Chicago³⁷. Más tarde, en el programa de la Clínica Mayo de nutrición parenteral a domicilio se trató a algunos pacientes con esprue refractario³⁸ con la dieta elemental sugerida por Ryan y Kelleher³⁹ y por Mandal y Mayberry⁴⁰. El valor de la dieta elemental en pacientes con celiaca refractaria tipo 1, es decir, sin monoclonalidad de células T, pero con aumento de IL-15 e interferón gamma en la biopsia yeyunal, ha sido demostrado en 9 de 10 pacientes con dieta líquida de aminoácidos durante un mes, induciendo remisión a largo plazo¹¹.

Tratamiento enzimático

Una enzima, la prolil-endopeptidasa, derivada originalmente de una bacteria, es capaz de hi-

drolizar péptidos que activan las células T específicas de la enfermedad celíaca, después de haber sido activados por la enzima transglutaminasa y que, normalmente, son resistentes a las dipeptidil-peptidasas IV y dipeptidil-carboxipeptidasas I, lo cual abre perspectivas de tratar el gluten con esta enzima para uso de los celíacos o desarrollar una terapia oral⁴¹. La prolil-endopeptidasa ha demostrado *in vitro* ser capaz de inactivar los péptidos inmunodominantes que activan clones de células T, dando soporte al tratamiento enzimático oral en un futuro no lejano^{42,43}. Estudios recientes, realizados por el grupo de Stanford en los Estados Unidos, basados en la estructura cristalográfica de la molécula HLA-DQ2, han identificado los residuos L11 y L18 del péptido PQPELPYPQ, que posee una gran afinidad con la molécula HLA-DQ2. Dos péptidos sintéticos han mostrado gran afinidad con la molécula HLA-DQ2, con capacidad para inhibir por este mecanismo la estimulación de las células T⁴⁴. En un modelo experimental desarrollado en un rata, la proenzima de la endoproteasa B, isoforma 2 del *Hordeum vulgare* (EP-B2) de la cebada, es capaz de digerir, casi totalmente, el péptido de 33 aminoácidos, que es capaz de activar casi todos los clones de células T de los celíacos, por lo que podría servir para el desarrollo del tratamiento, por vía oral, para los celíacos⁴⁵. Una nueva prolil-endopeptidasa del *Aspergillus Niger* ha demostrado ser otra prolil-endopeptidasa. Además de resistir la degradación de pepsina y tripsina del tracto digestivo, es capaz de hidrolizar todos los péptidos identificados como inmunodominantes que estimulan clones de células T⁴⁶.

Terapia génica

La terapia génica está y estará todavía por muchos años en una fase experimental, especialmente después de haber tenido algunos problemas en otras enfermedades^{47,48}. Sin embargo, la posibilidad de aplicar este tipo de terapia a la celíaca, como prototipo de enfermedades autoinmunes, está abierta⁴⁹. La base molecular de un posible desarrollo en este sentido está basada en el importante papel que la IL-15 desempeña en la patogenia de la enfermedad celíaca. En esta enfermedad, es la IL-15, y no la IL-12, la que determina la respuesta Th1 en el intestino de los pacientes celíacos cuando ingieren gluten⁵⁰⁻⁵². Un método indirecto sería por la aplicación local de IL-10, como se ha comentado anteriormente²¹. Otro método más relevante y específico para el tratamiento de la enfermedad celíaca refractaria podría ser la generación de clones especí-

ficos de células T CD4+ que responden exclusivamente a péptidos derivados del gluten en los que se ha incorporado, por biología molecular, la cadena alfa del receptor de la IL-15. Esto inhibiría el exceso de IL-15 únicamente cuando el paciente tomara gluten en la dieta⁴⁹. Todavía hay muchos aspectos por resolver, pero no cabe duda de que es posible entrever la posibilidad de sustituir la dieta sin gluten, que, en la práctica, es difícil de llevar a cabo durante toda una vida, por dietas menos restringidas.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr.* 1953;42:34-42.
2. Van De Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr.* 1953;42:223-31.
3. Vader W, Kooy Y, Van Veelen P, De Ru A, Harris D, Benckhuijsen W, et al. The gluten response in children with coeliac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. *Gastroenterology.* 2002;122:1729-37.
4. ● Koning F, Vader W. Gluten peptides and coeliac disease. *Science.* 2003;299:513-5.
5. Biagi F, Corazza GR. Defining gluten refractory enteropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:561-5.
6. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology.* 1998;114:471-81.
7. Brousse N, Verkarre V, Patey-Mariaud de Serre N, Cellier C, Cerf-Bensussan N, Delabesse E, et al. Is complicated coeliac disease or refractory sprue an intestinal intra-epithelial cryptic T-cell lymphoma? *Blood.* 1999;93:3154-5.
8. ●● Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet.* 2000;356:203-8.
9. Isaacson PG. Relation between cryptic intestinal lymphoma and refractory sprue. *Lancet.* 2000;356:178-9.
10. When is a coeliac a coeliac? Report of a working group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam, 2001. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:1123-8.
11. ● Olausson RW, Lovik A, Tollefsen S, Andresen PA, Vatn MH, De Lange T, et al. Effect of elemental diet on mucosal immunopathology and clinical symptoms in type 1 refractory coeliac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:875-85.
12. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, Pena AS, Crusius JB, Mulder CJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:315-9.
13. Alaedini A, Green PH. Narrative review: coeliac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med.* 2005;142:289-98.
14. Enns R, Lay T, Bridges R. Use of azathioprine for nongranulomatous ulcerative jejunoileitis. *Can J Gastroenterol.* 1997;11:503-6.
15. Vaidya A, Bolanos J, Berkelhammer C. Azathioprine in refractory sprue. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1967-9.
16. Rolny P, Sigurjonsdottir HA, Remotti H, Nilsson LA, Ascher H, Tlaskalova-Hogenova H, et al. Role of immunosuppressive therapy in refractory sprue-like disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:219-25.
17. Maurino E, Niveloni S, Chernavsky A, Pedreira S, Mazure R, Vázquez H, et al. Azathioprine in refractory sprue: results from a prospective, open-label study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2595-602.
18. Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, Kerckhaert JA, Groenen PJ, Van Krieken JH, et al. Azathioprine and prednisone

Bibliografía recomendada

Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:843-51.

Los autores describen la enfermedad celíaca como una enfermedad multifactorial y genética compleja. A pesar de ello, presentan evidencias del valor de los genes del sistema HLA. Creen que el valor de los genes no-HLA ha sido sobreevaluado. Los genes HLA han contribuido a entender la patogenia de la enfermedad y tienen un valor en el diagnóstico de la enfermedad, que es particularmente eficaz en familiares o grupos de riesgo (síndrome de Turner y Down) o en los pacientes con sospecha de la enfermedad celíaca.

Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet.* 2000;356:203-8.

Los autores describen una población intraepitelial clónica aberrante de la célula T (similar a la de la mayoría de los casos de la enteropatía asociada a linfoma de células T) que se puede encontrar en el 75% de pacientes con el esprue celíaco refractario y sugieren marcadores fenotípicos para identificar estos clones.



Bibliografía recomendada

Londei M, Quaratino S, Maiuri L. Celiac disease: a model autoimmune disease with gene therapy applications. *Gene Ther.* 2003;10:835-43.

La terapia génica está en una fase experimental. Sin embargo, de acuerdo con esta revisión, la posibilidad de aplicar este tipo de terapia a la celiaca, como prototipo de enfermedades autoinmunes, está abierta. Los autores reconocen que todavía hay muchos problemas por resolver, pero no cabe duda de que es posible entrever la posibilidad de sustituir la dieta sin gluten, que, en la práctica, es difícil de llevar a cabo durante toda una vida, por dietas menos restringidas. De acuerdo con ellos, la terapia génica en la celiaca no debe ser tan distinta, ya que se conoce la causa y la cascada patogénica.

Olaussen RW, Lovik A, Tollefsen S, Andresen PA, Vatn MH, De Lange T, et al. Effect of elemental diet on mucosal immunopathology and clinical symptoms in type 1 refractory celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:875-85.

Los autores describen el valor de una dieta elemental no inmunogénica basada en aminoácidos durante 4 semanas en 10 pacientes con celiaca refractaria tipo 1, es decir, atrofia de las vellosidades sin monoclonalidad, pero con aumento de IL-15 e interferón gamma. Solo un paciente no toleró la dieta. Nueve mostraron mejoría de la histología y en 8 de ellos disminuyó la IL-15.

- combination therapy in refractory coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:487-94.
19. Turner SM, Moorghen M, Probert CS. Refractory coeliac disease: remission with infliximab and immunomodulators. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:667-9
 20. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Ramos F, Suárez-Vilela D. Alentuzumab for refractory celiac disease in a patient at risk for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2006;354:2514-5.
 21. Steidler L. In situ delivery of cytokines by genetically engineered *Lactococcus lactis*. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2002; 82:323-31.
 22. Salgar SK, Yang D, Ruiz P, Miller J, Tzakis AG. Viral interleukin-10-engineered autologous hematopoietic stem cell therapy: a novel gene therapy approach to prevent graft rejection. *Hum Gene Ther.* 2004;15:131-44.
 23. Salgar SK, Yang D, Ruiz P, Miller J, Tzakis AG. Viral interleukin-10 gene therapy to induce tolerance to solid organ transplants in mice. *Transplant Proc.* 2004;36:397-8.
 24. Van Montfrans C, Rodríguez Pena MS, Pronk I, Ten Kate FJ, Te Velde AA, Van Deventer SJ. Prevention of colitis by interleukin 10-transduced T lymphocytes in the SCID mice transfer model. *Gastroenterology.* 2002;123:1865-76.
 25. Van Montfrans C, Hooijberg E, Rodríguez Pena MS, De Jong EC, Spits H, Te Velde AA, et al. Generation of regulatory gut-homing human T lymphocytes using ex vivo interleukin 10 gene transfer. *Gastroenterology.* 2002;123:1877-88.
 26. Lindsay J, Van Montfrans C, Brennan F, Van Deventer S, Drillenburg P, Hodgson H, et al. IL-10 gene therapy prevents TNBS-induced colitis. *Gene Ther.* 2002;9:1715-21.
 27. Isaacson P, Wright DH. Intestinal lymphoma associated with malabsorption. *Lancet.* 1978;8055:67-70.
 28. Isaacson PG, O'Connor NT, Spencer J, Bevan DH, Connolly CE, Kirkham N, et al. Malignant histiocytosis of the intestine: a T-cell lymphoma. *Lancet.* 1985;8457:688-91.
 29. Isaacson P, Wright D, Ralfkiaer E, Jaffe S. Enteropathy-type T-cell lymphoma. En: Jaffe ES HN, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumours: tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IRAC PRESS; 2001. p. 208-9.
 30. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet.* 2001;358:356-61.
 31. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, Sweetenham JW, Wright DH. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol.* 2000;18:795-803.
 32. Bagdi E, Diss TC, Munson P, Isaacson PG. Mucosal intraepithelial lymphocytes in enteropathy-associated T-cell lymphoma, ulcerative jejunitis, and refractory celiac disease constitute a neoplastic population. *Blood.* 1999;94:260-4.
 33. Meijer JW, Mulder CJ, Goerres MG, Boot H, Schweizer JJ. Coeliac disease and (extra)intestinal T-cell lymphomas: definition, diagnosis and treatment. *Scand J Gastroenterol.* 2004; Suppl 241:78-84.
 34. Siatskas C, Chan J, Field J, Murphy K, Nasa Z, Toh BH, et al. Gene therapy strategies towards immune tolerance to treat the autoimmune diseases. *Curr Gene Ther.* 2006;6:45-58.
 35. ● Alaez C, Loyola M, Murguía A, Flores H, Rodríguez A, Ovilla R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): an approach to autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2006;5:167-79.
 36. Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Miyamoto T, Aoki K, Takase K, et al. A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:508-14.
 37. Baker AL, Rosenberg IH. Refractory sprue: recovery after removal of nongluten dietary proteins. *Ann Intern Med.* 1978;89:505-8.
 38. Scolapio JS, Fleming CR, Kelly DG, Wick DM, Zinsmeister AR. Survival of home parenteral nutrition-treated patients: 20 years of experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:217-22.
 39. Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. *Gastroenterology.* 2000;119:243-51.
 40. Mandal A, Mayberry J. Elemental diet in the treatment of refractory coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13:79-80.
 41. Hausch F, Shan L, Santiago NA, Gray GM, Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002; 283:G996-G1003.
 42. Marti T, Molberg O, Li Q, Gray GM, Khosla C, Sollid LM. Prolyl endopeptidase-mediated destruction of T cell epitopes in whole gluten: chemical and immunological characterization. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;312:19-26.
 43. ● Sollid LM, Khosla C. Future therapeutic options for celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2:140-7.
 44. Xia J, Siegel M, Bergseng E, Sollid LM, Khosla C. Inhibition of HLA-DQ2-mediated antigen presentation by analogues of a high affinity 33-residue peptide from alpha2-gliadin. *J Am Chem Soc.* 2006;128:1859-67.
 45. ● Gass J, Vora H, Bethune MT, Gray GM, Khosla C. Effect of barley endoprotease EP-B2 on gluten digestion in the intact rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 318: 1178-86.
 46. Stepniak D, Spaenij-Dekking L, Mitea C, Moester M, De Ru A, Baak-Pablo R, et al. Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease: implications for celiac disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006; 291:G621-9.
 47. Morgan RA, Blaese RM. Gene therapy: lessons learnt from the past decade. Interview by Clare Thompson. *BMJ.* 1999;319:1310.
 48. Rosenberg SA, Blaese RM, Brenner MK, Deisseroth AB, Ledley FD, Lotze MT, et al. Human gene marker/therapy clinical protocols. *Hum Gene Ther.* 2000;11:919-79.
 49. ● Londei M, Quaratino S, Maiuri L. Celiac disease: a model autoimmune disease with gene therapy applications. *Gene Ther.* 2003;10:835-43.
 50. Maiuri L, Ciacci C, Auricchio S, Brown V, Quaratino S, Londei M. Interleukin 15 mediates epithelial changes in celiac disease. *Gastroenterology.* 2000;119:996-1006.
 51. Maiuri L, Ciacci C, Raia V, Vacca L, Ricciardelli I, Raimondi F, et al. FAS engagement drives apoptosis of enterocytes of celiac patients. *Gut.* 2001;48:418-24.
 52. Maiuri L, Ciacci C, Vacca L, Ricciardelli I, Auricchio S, Quaratino S, et al. IL-15 drives the specific migration of CD94+ and TCR-gammadelta+ intraepithelial lymphocytes in organ cultures of treated celiac patients. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:150-6.