

Utilidad de la calprotectina fecal en la enfermedad celiaca pediátrica

F. Clemente Yago¹, F. Clemente Bellido², O. Manrique Moral¹, E. Pérez Lledó¹

¹Unidad de Medicina Digestiva Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante.

²Alumno de 6.º grado de Medicina. Universidad Católica San Vicente Ferrer. Valencia

Resumen

Introducción: El objetivo del presente estudio es analizar el comportamiento de la calprotectina fecal en los pacientes pediátricos con enfermedad celiaca, comparando sus niveles mientras recibían dieta con y sin gluten. También se han incluido en la comparación pacientes sanos y con diversas patologías digestivas no inflamatorias.

Material y métodos: Se han recogido muestras de heces de pacientes celíacos con diagnóstico *de novo* (con gluten) y pacientes en seguimiento (sin gluten). Se incluyeron en el grupo control niños sanos sin patología digestiva y otros con diversos trastornos digestivos no diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal.

Resultados: La calprotectina fecal fue significativamente más alta en los pacientes celíacos que recibieron una dieta con gluten ($119,2 \pm 122,6 \mu\text{g/g}$) que en los que recibieron una dieta sin gluten ($21,5 \pm 24,7 \mu\text{g/g}$). Estos últimos presentaron valores similares al grupo control sano.

Conclusiones: La calprotectina fecal está elevada en los pacientes celíacos con ingesta de gluten respecto a los celíacos con dieta sin gluten y los pacientes sanos. Este marcador podría usarse para la detección precoz de la ingesta de gluten.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Calprotectina fecal, enfermedad celiaca, niños

Abstract

Title: Usefulness of the faecal calprotectin on the pediatric coeliac disease

Introduction: The objective of the present research is to study the behavior of the faecal calprotectin in the pediatric coeliac disease, comparing its levels while receiving a diet with and without gluten. For the comparison, there were also included healthy children, and patients with diverse non-inflammatory digestive pathologies.

Materials and methods: There have been collected stool samples from *de novo* coeliac patients (with gluten) and from follow-up coeliac patients (without gluten). As control groups, there were included healthy children without any digestive pathology and others with diverse digestive non-diagnosed disorders from the inflammatory bowel disease.

Results: The faecal calprotectin was significantly higher in the coeliac patients with gluten ($119.2 \pm 122.6 \mu\text{g/g}$) than in the patients with the gluten-free diet ($21.5 \pm 24.7 \mu\text{g/g}$). The later showed similar values to those in the healthy control group.

Conclusions: The faecal calprotectin is higher in the coeliac patients with gluten ingestion than in the coeliac patients with the gluten-free diet and in the healthy group. This could be used as a marker for early detection of gluten ingestion.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Faecal calprotectin, coeliac disease, children

Introducción

La determinación de la concentración de la calprotectina fecal se está afianzando en los últimos años como un nuevo marcador útil de las patologías gastrointestinales, entre las que se incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el cáncer colorrectal, la cirrosis hepática, la enteropatía alcohólica y la pancreatitis crónica. Diversos estudios demuestran que existe una asociación entre los niveles de calprotectina y el grado de inflamación, por lo que puede usarse para monitorizar la respuesta al tratamiento y predecir el riesgo de recidivas^{1,2}.

La calprotectina es una proteína fijadora de calcio y cinc que pertenece a la familia de las proteínas S-100. Su estructura molecular consiste en un heterotrímero de 36,5 kD formada por dos cadenas pesadas de 14 kD y una cadena liviana de 8 kD, todas no glucosiladas^{3,4}. Cada cadena une dos iones de calcio y uno de cinc. La unión del calcio permite que la proteína forme complejos no covalentes tipo di-, tri- y tetrameros, formación que le confiere resistencia a la proteólisis⁴.

La calprotectina constituye entre el 40 y el 60% de las proteínas citosólicas de los neutrófilos, y se distribuye entre una

Fecha de recepción: 18/03/14. Fecha de aceptación: 31/03/14.

Correspondencia: F. Clemente Yago. Unidad de Medicina Digestiva Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Pintor Baeza, 12. 03010 Alicante. Correo electrónico: clemente_fer@gva.es

fracción localizada en los gránulos primarios y secundarios y otra localizada libre en el citosol y asociada a los fosfolípidos de la membrana celular. También se encuentra, en menor proporción, en monocitos, macrófagos, queratinocitos, líneas celulares pancreáticas, células glandulares traqueales y epitelios estratificados, como el que recubre la lengua, el esófago y la cavidad bucal.

Se ha demostrado *in vitro* que tiene un efecto bacteriostático, fungiestático y antiproliferativo de células tumorales^{4,5}. Su actividad inmunológica es de tipo directo antimicrobiano, así como movilizadora y activadora de los leucocitos granulocíticos (especialmente de los neutrófilos). También tiene efectos sobre la activación endotelial, la estimulación de la producción de anticuerpos y la estimulación del metabolismo de lípidos autocoides eicosanoides derivados del ácido araquidónico, e incluso posee actividad antineoplásica.

La enfermedad celiaca es una enfermedad sistémica de mecanismo inmune, desencadenada por el gluten y otras prolaminas, que afecta a individuos susceptibles genéticamente caracterizados por la presencia de determinados haplotipos del sistema mayor de histocompatibilidad, concretamente los fenotipos HLA DQ2 y DQ8. La enfermedad celiaca se diagnostica por la presencia en pacientes, con mayor o menor expresión clínica, de anticuerpos contra la enzima transglutaminasa tisular (Ac TGTt) y de anticuerpos contra las formas deaminadas de péptidos de la gliadina (fracción tóxica del gluten rica en glutamina) (AGA), más la demostración de la existencia de una enteropatía sensible al gluten.

No existen muchos estudios que describan el comportamiento de la calprotectina fecal en las distintas etapas de la celiaquía, pero, al tratarse de una patología con gran desestructuración intestinal², cabría esperar diferencias en sus concentraciones en los pacientes celíacos con o sin ingesta de gluten. Éste es el objetivo del presente estudio.

Material y métodos

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Medicina Digestiva Infantil del Hospital General Universitario de Alicante, entre julio de 2012 y septiembre de 2013, en un total de 198 pacientes repartidos en los siguientes grupos:

- Grupo A. Pacientes celíacos. En este grupo se han incluido los pacientes en fase de seguimiento en la Unidad diagnosticados de enfermedad celiaca según los criterios de Praga modificados en 2012⁶. Todos tenían al menos una biopsia compatible. Se subdividió en dos grupos: A1 pacientes celíacos que recibían dieta sin gluten, asintomáticos, con buen control de la enfermedad y con marcadores serológicos normales, y A2 formado por pacientes con ingesta de gluten al ser diagnósticos *de novo*.
- Grupo C, o grupo control. También subdividido en dos grupos: CD, en el que se incluyeron pacientes seguidos en la unidad de digestivo infantil por problemas digestivos no celíacos y

TABLA 1

Grupos de estudio

Descripción	Grupo	Pacientes (n)
Celíacos	A	59
Sin gluten	A1	44
Con gluten	A2	15
Control	C	139
Otras patologías digestivas	CD	106
Sanos	CS	33

no EI, y grupo CS, compuesto por pacientes pediátricos de los servicios de cirugía y traumatología infantil sin evidencia de enfermedad gastrointestinal.

El número de pacientes de cada grupo se especifica en la tabla 1.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les revisó su historia clínica buscando patologías no digestivas o consumo de medicamentos que pudieran alterar los resultados de la calprotectina fecal. En caso de presentar alguna de estas circunstancias, se les excluyó del estudio.

Se recogieron de cada paciente los datos de edad, sexo, niveles de calprotectina en heces, valores de los parámetros de inflamación mediante la determinación de la proteína C reactiva, y velocidad de sedimentación y serología de celiaquía mediante anticuerpos antigliadina y Ac TGTt.

Los parámetros de cada caso se pasaron a una tabla de Excel, y los datos estadísticos se analizaron con el programa SPSS. Se determinaron las medias y la desviación estándar (DE) de los parámetros estudiados, y se aplicaron los test de *t* de Student y del análisis de la varianza (ANOVA).

Determinación de la calprotectina en heces

Las heces se recogieron en contenedores de polivinilo de uso habitual en la clínica, ya que la calprotectina tiene la ventaja de que es muy estable incluso hasta 1 semana después de recogida⁷. La determinación se realizó por medio de un método de inmunoensayo fluorométrico automatizado en el aparato Phadia 250 (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suecia). La determinación es cuantitativa en un intervalo de medición de 15 a 3.000 µg/g.

En cuanto a los marcadores serológicos de celiaquía utilizados en el presente estudio, los anticuerpos antigliadina y Ac TGTt se determinaron mediante una técnica estándar de laboratorio clínico, concretamente por Elisa marca EliA Gliadin DP IgA e IgG para los anticuerpos antigliadina, y Phadia Celikey IgG e IgA para los Ac TGTt.

Resultados

Se incluyeron 59 pacientes en el grupo A de pacientes celíacos, 40 mujeres y 19 varones (tabla 2). La media de edad de los pacientes era de 6,8 años (rango: 1,8-14,7). De ellos, 15 pa-

TABLA 2

Datos demográficos de los grupos de estudio

Grupo	Pacientes (número de muestras)	Media de edad (DE), años	Mediana (años)	Rango de edad (años)	Sexo V/M
A	59	6,8 (2,1)	6,2	1,8-14,7	19/40
A1	44	7,3 (2,9)	6,3	4,2-8,9	16/28
A2	15	5,5 (3,3)	3,8	1,8-12	3/12
C	139	8,6 (4,3)	9,2	0,6-15,2	65/74
CD	106	9,1 (4,3)	10,1	0,6-15,2	50/56
CS	33	7,2 (3,7)	5,9	1,4-15,1	15/18

DE: desviación estándar; M: mujer; V: varón

TABLA 3

Resultados del grupo de pacientes celíacos. Media (desviación estándar)

Grupo	Edad (años)	Calprotectina ($\mu\text{g/g}$ heces)	Ac anti-TGt ($\text{UI}/100 \text{ mL}$)	Ac anti gliadina ($\text{UI}/100 \text{ mL}$)
A	6,8 (2,1)	46,8 (72,4)	48,8 (72,3)	30,4 (57,5)
A1	7,3 (2,9)	21,5 (24,7)	13,8 (45,1)	4,4 (11,7)
A2	5,5 (3,3)	119,2 (122,6)	102,7 (70,4)	75,3 (76,7)
Test de la t	0,06 (NS)	0,008	0,0005	0,006

Ac: anticuerpos; NS: no significativo.

cientes (12 mujeres) se incluyeron en el grupo de celíacos en contacto con gluten, al ser pacientes de nuevo diagnóstico (subgrupo A2). Éstos tenían una media de edad de 5,5 años (rango: 1,8-12). Los restantes 44 pacientes, también con predominio de mujeres (28 frente a 16 varones), eran celíacos ya diagnosticados y presentaban un estado clínico, somatométrico y analítico normal (subgrupo A1). Su media de edad resultó ligeramente mayor, de 7,3 años (test de la t: 0,06, no significativo [NS]).

En la tabla 3 se recogen los resultados de la calprotectina fecal y la serología en ambos subgrupos. Se observa que los pacientes en contacto con gluten (A2) presentan valores de calprotectina significativamente más elevados que los pacientes con un buen control de la enfermedad.

Los pacientes celíacos que ingerían gluten presentaron unos valores medios de Ac TGt de 102,7 UI/100 mL, significativamente más elevados que los de los pacientes que seguían dieta sin gluten (13,8 UI/100 mL). Los anticuerpos anti gliadina mostraron también diferencias significativas entre ambos grupos: 4,4 frente a 75,3 UI/100 mL, respectivamente.

Se establecieron dos grupos de controles para la comparación de los resultados obtenidos. Por una parte, se incluyó un total de 33 niños sanos reclutados en las consultas de cirugía y traumatología infantil con ausencia de enfermedad digestiva de cualquier tipo. Este grupo, denominado CS, o de controles sanos, tenía una media de edad de 7,2 años, comparable a la del grupo de pacientes celíacos; el resto de características del grupo se recogen en la tabla 2. La calprotectina media obtenida en estos pacientes fue de 16,7 (DE= 3,5) $\mu\text{g/g}$ de heces; por

TABLA 4

Valores de calprotectina en los distintos subgrupos de control digestivo. Media (desviación estándar)

Grupo	Número de casos	Edad (años)	Calprotectina ($\mu\text{g/g}$ heces)
Total	106	9,1 (4,3)	134,2 (283,4)
Alergias	9	5,1 (4,1)	172,1 (199,7)
Funcional	62	10,6 (3,4)	47,7 (109,3)
Infeccioso	18	4,8 (4,3)	121,4 (119,2)
Inflamatorio no EII	11	10,2 (3,2)	576,5 (632,7)
Otros	6	10,7 (4,7)	198,5 (311,3)

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

tanto, el valor considerado límite superior de lo normal, o punto de corte (media \pm 2 DE), sería de 23,3 $\mu\text{g/g}$.

Por otra parte, se solicitó la determinación de calprotectina a un grupo de 106 pacientes en periodo de seguimiento en la Unidad de Medicina Digestiva Infantil del Hospital General Universitario con diagnósticos distintos a los de enfermedad celíaca y de EII (tabla 4). Estos pacientes formaron el grupo CD, o de control digestivo.

Se identificaron, en función del estudio retrospectivo de las historias clínicas, 9 pacientes afectados de alergia alimentaria con manifestaciones digestivas (vómitos, diarrea, dolor abdominal, etc.). El grupo más numeroso de pacientes fue el de los que cumplían los criterios de trastornos digestivos funcionales de acuerdo con el consenso de Roma III^B. Los pacientes fueron

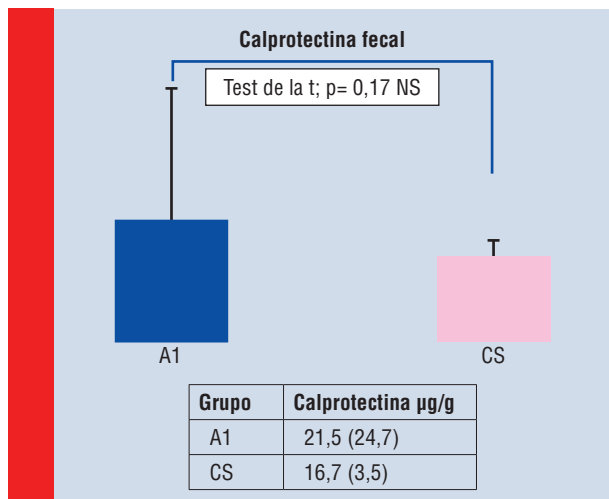


Figura 1. Comparación de las cifras de calprotectina fecal entre los pacientes celíacos en fase de remisión sin contacto con gluten (A1) y los niños sanos incluidos en el grupo control (CS)

diagnosticados de dolor abdominal crónico o recurrente funcional, estreñimiento crónico funcional, dispepsia funcional o vómitos funcionales. Estos niños ($n=62$) se agruparon bajo el epígrafe «funcional». En tercer lugar, se recogieron 18 resultados de calprotectina obtenidos de casos de gastroenteritis o enterocolitis infecciosas. Se clasificaron como subgrupo «infeccioso». Por otra parte, hubo 11 casos con cuadros de ileítis o enteritis que no cumplían criterios de EII, y se incluyeron como un subgrupo inflamatorio no EII. Los 6 casos restantes, que no se pudieron englobar en ninguno de los anteriores subgrupos, se agruparon como «otros»: 2 gastritis antrales, 1 gastritis crónica *Helicobacter pylori* positiva, 1 pólipo colónico, 1 gingivoestomatitis herpética, que mostró unas cifras de calprotectina fecal muy elevadas (822 µg/g) que se normalizaron junto con la mejoría de la afectación oral, y 1 duodenitis inespecífica.

El test ANOVA de un factor entre los distintos subgrupos ofrece un valor f de 11,5, lo cual resulta estadísticamente significativo ($p < 0,0001$), por lo que se rechaza la hipótesis de que las medias sean iguales.

No se encontraron diferencias respecto a la calprotectina fecal entre el grupo de celíacos sin ingesta de gluten y el grupo de controles sin patología digestiva (CS) (figura 1).

Por otra parte, se compararon los resultados de calprotectina en el grupo de celíacos con ingesta de gluten (A2) con los del grupo de control digestivo (figura 2). En este caso se excluyó al subgrupo de «otros» por tratarse de pacientes de etiologías diversas.

El test ANOVA en este caso también indica que las medias de cada grupo son diferentes de forma estadísticamente significativa.

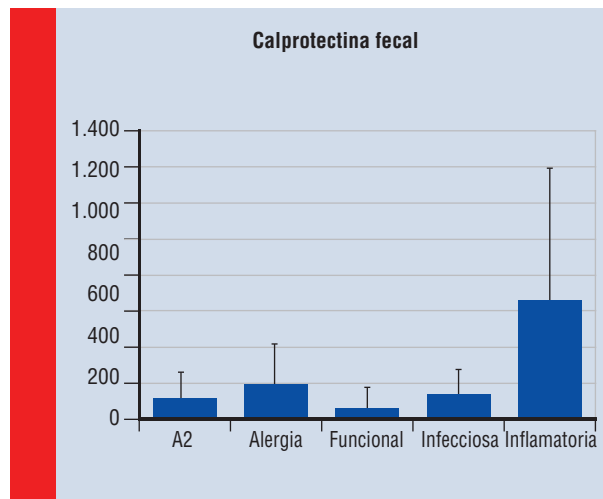


Figura 2. Comparación de medias y desviación estándar entre el grupo de pacientes celíacos en contacto con gluten (A2) y el resto de pacientes con patología digestiva y sin enfermedad inflamatoria intestinal (CD)

Discusión

Los resultados de la calprotectina fecal obtenidos en los pacientes celíacos muestran unos valores significativamente más altos en los niños con ingesta de gluten. Así, el subgrupo A2 mostró unos valores de calprotectina media de 119,2 µg/g, frente a los 21,5 µg/g de los niños sin gluten, de forma que al aplicar el test de la t de Student se rechaza la hipótesis nula de igualdad de medias ($p=0,008$). Estos resultados concuerdan con los escasos trabajos publicados en la bibliografía. Así, Balamtekin et al.⁹ publicaron unos valores de 117 µg/g de calprotectina en 31 pacientes recién diagnosticados de enfermedad celiaca, frente a una media de 3,7 µg/g en los celíacos en periodo de seguimiento con dieta sin gluten. Las cifras del grupo sin tratar son prácticamente superponibles a las presentadas en el presente estudio. Las cifras del grupo control de celíacos sin gluten y de controles sanos (media de calprotectina de 9,7 µg/g) son ligeramente inferiores a las de nuestro estudio, probablemente debido a cuestiones metodológicas de la técnica de detección de la calprotectina.

En otro estudio pediátrico publicado por Berni-Canani et al. en 2004¹⁰, en el que se incluyó un total de 38 niños celíacos, se hallaron cifras elevadas de calprotectina fecal en pacientes recién diagnosticados, que se normalizaban al cabo de 4 semanas de dieta sin gluten. Similares resultados encontraron Ertekin et al.¹¹ pacientes celíacos de nuevo diagnóstico, con cifras de calprotectina significativamente más altas en los pacientes en contacto con gluten: 13,4 frente a 4,6 µg/g con dieta sin gluten ($p > 0,001$). Estos autores también encontraron que las cifras de calprotectina en los pacientes celíacos sin gluten eran similares a las del grupo control (4,3 µg/g; $p=0,8$ [NS]).

Este hallazgo no se ha demostrado en adultos, en quienes se han encontrado elevaciones sólo en la mitad de los casos de pacientes celíacos con gluten^{12,13}, y con valores medios muy poco elevados respecto al grupo control¹⁴.

En resumen, los resultados de calprotectina fecal aquí presentados concuerdan con los de otros artículos publicados al respecto; es decir, los pacientes celíacos en contacto con gluten presentan valores más altos de calprotectina fecal que el grupo control. Estos datos implican la posible utilización de la calprotectina como un marcador precoz de transgresión con gluten en los pacientes celíacos ya diagnosticados y bajo tratamiento con dieta exenta del mismo. Se sabe que en estos casos los anticuerpos empleados en clínica (antigliadina, anti-transglutaminasa y antiendomiso) pueden tardar algunas semanas o meses en hacerse positivos.

No se han encontrado muchos estudios que hayan analizado el comportamiento de la calprotectina fecal en la patología digestiva pediátrica no EII y no celíaca. En los tres ensayos que estudian estos aspectos se presentan cifras superiores de calprotectina en las enfermedades digestivas orgánicas (gastroenteritis infecciosas o enterocolitis alérgicas, e incluso poliposis y reflujo gastroesofágico) que en el grupo de niños sanos^{15,16}. También aparecen en los estudios de Berni-Canani et al. cifras de calprotectina fecal significativamente más bajas en los pacientes diagnosticados de trastornos funcionales del aparato digestivo: dolor abdominal crónico y recurrente funcional e intestino irritable.

Los resultados aquí presentados apuntan en la misma línea, con valores muy ligeramente elevados respecto a los controles sanos (47,7 frente a 23,3 µg/g) en los niños diagnosticados de patología digestiva funcional. Por el contrario, se han encontrado cifras de calprotectina fecal algo más altas en otros grupos de patologías, como la enterocolitis alérgica (172,1 µg/g) o las infecciones gastrointestinales (121,4 µg/g). Estos datos concuerdan con los presentados por Berni-Canani et al. y Carroccio et al. Estos últimos observaron que la calprotectina de los pacientes alérgicos se normalizaba tras 4 semanas de dieta exenta del alimento responsable. Respecto al hallazgo de cifras muy altas de calprotectina fecal en la gingivitis herpética, no se han encontrado datos en la bibliografía que aclaren este aspecto. Sin embargo, hay estudios que muestran que la expresión de calprotectina aumenta en las células del epitelio oral en respuesta a la infección¹⁷, lo que podría ser la causa de su aumento en heces.

Por tanto, los resultados indicarían que la calprotectina fecal a títulos no muy altos es un marcador sensible, aunque poco específico, para detectar una inflamación en el tracto gastrointestinal al elevarse en las enfermedades que se caracterizan por una inflamación de la pared intestinal, mientras que los niños con una patología digestiva funcional muestran elevaciones muy leves y sin significación estadística ($p=0,1$) respecto a los controles sanos. ■

Bibliografía

1. Bonnín Tomàs A, Vila Vidal M, Rosell A. Calprotectina fecal como marcador diferencial entre patología gastrointestinal orgánica y funcional. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007; 99: 689-693.
2. Cabrera R, Armas H. Calprotectina fecal. ¿El marcador definitivo? *BSCP Can Ped.* 2003; 27: 15-17.
3. Marenholz I, Heizmann CW. S-100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 322: 1.111-1.122.
4. García Morán GA, Mejía OR, Hernández Vela S, García Cardona A, Clavijo Grimaldi D, Anunciación Báez S, et al. Biomedicina de la familia de las proteínas S-100 en la especie humana. *Salud UIS.* 2006; 38: 128-152.
5. Rodrigo L. Calprotectina fecal. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007; 99: 683-688.
6. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. For the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2012; 54: 136-160.
7. Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA. Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 675-681.
8. Mearin F. Síndrome del intestino irritable: nuevos criterios de Roma III. *Med Clin (Barc).* 2007; 128: 335-343.
9. Balamtekin N, Demir H, Baysoy G, Uslu N, Orhan D, Akcören Z, et al. Fecal calprotectin concentration is increased in children with celiac disease: relation with histopathological findings. *Turk J Gastroenterol.* 2012; 23: 505-508.
10. Berni-Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, Tanturri de Horatio L, Terrin G, Manguso F, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2004; 36: 467-470.
11. Ertekin V, Selimoglu MA, Turgut A, Bakan N. Fecal calprotectin concentration in celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44: 544-546.
12. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology.* 2002; 123: 450-460.
13. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem.* 2003; 49: 861-867.
14. Montalto M, Santoro L, Curigliano V, et al. Faecal calprotectin concentrations in untreated coeliac patients. *Scand J Gastroenterol.* 2007; 42: 957-961.
15. Konikoff M, Denson L. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12: 524-534.
16. Kok L, Elias S, Witteman B, Goedhard JG, Muris JM, Moons K, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care fecal calprotectin and immunochemical occult blood tests for diagnosis of organic bowel disease in primary care: the Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (CEDAR) Study. *Clin Chem.* 2012; 58: 989-998.
17. Nisapakulturn K, Ross KF, Herzberg MC. Calprotectin expression in vitro by oral epithelial cells confers resistance to infection. *Infect Immun.* 2001; 69: 4.242-4.247.