

Henna Lehtola

IHOKELIAKIAN IMMUNOLOGIA

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Kandidaatintutkielma
Huhtikuu 2021

TIIVISTELMÄ

Henna Lehtola: Ihokeliakian immunologia
Kandidaatintutkielma
Tampereen yliopisto
Bioteknologia
Huhtikuu 2021

Ihokeliakia on keliakian suoliston ulkopuolinen ilmenemismuoto, joka ilmenee kutiavana ja rakkulaisena ihottumana tyypillisimmin kyynärpäissä, polvissa ja pakaroissa. Lisäksi potilailla voi ilmetä keliakian taudinkuvalle tyypillisiä oireita, kuten ripulia, ummetusta tai vatsakipua. Kyseessä on autoimmuunisairaus, jonka laukaisevana tekijänä toimii gluteenipitoisen ravinnon nauttiminen. Sairausten puhkeamisen takana ovat samat merkittävimmät geneettiset tekijät ilmenemismuodosta riippumatta, ja lisäksi se vaatii toistaiseksi tuntemattomille ympäristötekijöille altistumisen. Myös muut autoimmuunisairaudet kasvattavat sairastumisriskiä, mutta näiden sairauksien välisistä yhteyksistä tiedetään hyvin vähän.

Molempien sairauksien hoitamattomassa tilassa elimistö tuottaa vasta-aineita kudostransglutamiinaasia vastaan. Ihokeliakiassa kehittyvän immuunivasteen dominoiva antigeneeni on kuitenkin epidermaalinen transglutamiinaasi, jota vastaan tuotetut vasta-aineet kertyvät verinahkaan ja toimivat ihokeliakian tunnusmerkkinä. Kertymien syntyminen sekä niiden rooli ihokeliakian taudinkuvassa on vielä epäselvä. Iho-oireiden ajatellaan olevan peräisin todennäköisimmin tulehtuneesta ohutsuolest, mutta autoimmuniteetin etenemismekanismi suolistosta iholle on vielä tuntematon. Oireet katoavat gluteenitonta ruokavaliota noudattamalla, kuten myös keliakiapotilailla, mutta vasta-ainekertymät voivat säilyä jopa useita vuosia. Keliakian ajatellaan olevan tyypin 1 T-auttajavälitteinen autoimmuunisairaus, kun taas ihokeliakian kehittyminen vaikuttaisi olevan enemmän tyypin 2 T-auttajasolujen toimintaan perustuvan mekanismin takana. Gluteenin aiheuttama T- ja B-soluvälitteinen tapahtumasarja tunnetaan ihokeliakiassa huomattavasti heikommin kuin keliakiassa.

Suomessa keliakian esiintyvyys on kehittyneen diagnostiikan myötä kasvanut merkittävästi, ja samanaikaisesti ihokeliakian esiintyvyys on laskenut. Autoimmuunisairauksien, kuten keliakian ja ihokeliakian, immunologian tutkiminen auttaa selvittämään sairauksien syntymekanismia ja parantamaan diagnostiikkaa sekä hoitoa. Tässä kandidaatintutkielmassa keskitytään keliakian ja ihokeliakian immunologisiin eroihin ja yhteneväisyyksiin. Työn tavoitteena on myös kartoittaa, mitä oleellista ihokeliakian immunologian osalta on vielä selvittämättä, ja mitä mahdollisia tulevaisuuden tutkimuskohteita se tarjoaa.

Avainsanat: immunologia, ihokeliakia, keliakia, kudostransglutamiinaasi, epidermaalinen transglutamiinaasi, HLA, immunoglobuliini A

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

ALKUSANAT

Tämä opinnäytetyö on kirjoitettu Tampereen yliopiston Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekuntaan osana luonnontieteiden kandidaatin tutkintoa.

Haluan kiittää apulaisprofessori Katri Lindforsia opinnäytetyöni aiheen mahdollistamisesta. Erityisesti haluan kiittää ohjaajaani FT Esko Kemppaista aiheeseen johdattamisesta sekä korvaamattomasta avusta ja tuesta. Kiitokset myös perheenjäsenilleni ja ystäväilleni, jotka ovat olleet matkassa mukana.

Tampereella, 26.4.2020

Henna Lehtola

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	5
2. KELIAKIAN TAUDINKUVA	6
2.1 Keliakian diagnosointi	6
2.2 Geneettiset tekijät	7
2.3 Muut vaikuttavat tekijät.....	8
2.4 Kudostransglutaminaasi (TG2).....	9
2.5 Keliakian autoimmunimekanismi	9
2.5.1 CD4+ T-solut	10
2.5.2 Epiteelinsisäiset lymfosyytit.....	11
2.5.3 B-solut ja vasta-aineiden tuotanto.....	12
3. IHOKELIAKIAN TAUDINKUVA	13
3.1 Ihokeliakian diagnosointi	14
3.2 Geneettiset tekijät	14
3.3 Muut vaikuttavat tekijät.....	15
3.4 Epidermaalinen transglutaminaasi (TG3).....	16
3.5 Ihokeliakian autoimmunimekanismi.....	16
3.5.1 T-solut	19
3.5.2 B-solut ja vasta-aineiden tuotanto.....	19
4. YHTEENVETO	20
5. LÄHDELUETTELO	22

LYHENTEET JA MERKINNÄT

APC	Antigen presenting cell
ATI	Amylase trypsin inhibitor
Ca ²⁺	Kalsiumioni
DIF	Direct immunofluorescence
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EmA	Endomysium vasta-aineet
HLA	Human leukocyte antigen
IE-CTL	Intraepithelial cytotoxic lymphocyte
IEL	Intraepithelial lymphocyte
IFN	Interferoni
Ig	Immunoglobuliini
IIF	Indirect immunofluorescence
IL	Interleukiini
MAIT	Mucosal-associated invariant T cell
MHC	Major histocompatibility complex
MICA	MHC class I polypeptide-related sequence A
TCR	T cell receptor
TG2	Kudostransglutaminaasi
TG3	Epidermaalinen transglutaminaasi
TG6	Neuronaalinen transglutaminaasi
Th1	T helper cell 1
Th2	T helper cell 2
TLR4	Toll-like receptor 4
TNF	Tumor necrosis factor
T _{reg}	T regulatory cell
UVB	Ultraviolet B

1. JOHDANTO

Keliakia on ohutsuolessa ilmenevä autoimmuunisairaus. Sairaus kehittyy gluteenia sisältävän ravinnon nauttimisesta henkilöille, jotka omaavat geneettisen alttiuden sairaudelle. Muiden autoimmuunisairauksien, kuten tyypin 1 diabeteksen, sairastaminen nostaa riskiä sairastua keliakiaan (Salmi ym. 2017). Gluteeni on proteiini, jota löytyy vehnästä, ohrasta ja rukiista. Gluteenista pilkkoutuneet peptidit aiheuttavat geneettisesti alttiin yksilön elimistössä vasta-aineina toimivien A-luokan immunoglobuliinien (IgA) tuottamisen ja tulehdusreaktion ohutsuolen limakalvolla (Lindfors ym. 2019). Tulehdus etenee asteittain aiheuttaen lopulta nukkalisäkkeiden vaurioitumisen, mikäli tulehdusta ei saada pysäytettyä tarpeeksi ajoissa gluteenittomalla ruokavaliolla (Salmi ym. 2017, Lindfors ym. 2019).

Erilaiset ruoansulatusoireet ovat keliakian yleisimpiä oireita, joiden seurauksena voi ilmetä esimerkiksi anemiaa tai painonlaskua (Salmi ym. 2017). Keliakia voi aiheuttaa myös suoliston ulkopuolisia oireita, kuten kasvuhäiriöitä tai osteoporoosia, tai olla kokonaan oireeton (Salmi ym. 2017). Ihokeliakia (dermatitis herpetiformis) on keliakian yleisin suoliston ulkopuolinen ilmenemismuoto, jota on kuvattu ensimmäisen kerran vuonna 1884 (Collin ym. 2016). Ihokeliakia ilmenee rakkulaisena ja kutiavana ihottumana yleisimmin kyynärpäissä, polvissa ja pakaroissa (Salmi ym. 2017). Keliakiaa esiintyy kaikissa ikäluokissa, mutta ihokeliakia diagnosoidaan usein aikuisiällä. Sairauksien yleisyydessä on huomattavissa pientä eroa sukupuolten välillä; keliakia on hieman yleisempi naisilla, ja ihokeliakia puolestaan hieman yleisempi miehillä (Bolutin ja Petronic-Rosic 2011).

Keliakian ja ihokeliakian välinen yhteys havaittiin vuonna 1966, kun keliakialle tyypillisten suolisto-oireiden huomattiin olevan yleisiä myös ihokeliakiapotilaiden keskuudessa (Marks ym. 1966). Sairauksilla on sama geneettinen tausta: lähes kaikilta ihokeliakiaa ja keliakiaa sairastavien perimästä löytyy ihmisen leukosyyttiantigeenin (HLA) DQ2- tai DQ8 -haplotyyppi (Collin ym. 2016, Lindfors ym. 2019). Molempien sairauksien ainoa hoitokeino on jatkuva gluteeniton ruokavalio (Lindfors ym. 2019, Kemppainen ym. 2021). Ihokeliakiapotilaalle voidaan lisäksi määrätä dapsonia ihon kutinan lievittämiseksi. Molempien sairauksien hoitamattomassa tilassa elimistö tuottaa vasta-aineita kudostransglutaminaasia (TG2) vastaan (Collin ym. 2016). Lisäksi ihokeliakian aiheuttamien ihovaurioiden ympärille kehittyy rakeisia IgA-esiintymiä epidermaalista transglutaminaasia (TG3) vastaan (Collin ym. 2016, Salmi ja Hervonen 2020). Veressä TG3-spesifisiä autovasta-aineita esiintyy ihokeliakiapotilailla sekä pienellä osalla keliakiapotilaista (Salmi ja Hervonen 2020).

Kuten keliakian, myös ihokeliakian taudinkuva on hyvin moninainen ja siten haasteellinen. Suomessa keliakian esiintyvyys on kasvanut merkittävästi 1980-luvulta lähtien diagnostiikan kehittyessä ja yleisen tietoisuuden lisääntyessä, ja samanaikaisesti ihokeliakian esiintyvyys on laskenut

(Collin ym. 2016). Tästä on päätelty, että ihokeliakia voisi kehittyä vähäoireisen hoitamattoman keliakian pohjalta (Salmi ym. 2011, Antiga ym. 2019)

2. KELIAKIAN TAUDINKUVA

Keliakia on autoimmuunivälitteinen sairaus, joka useimmiten ilmenee ohutsuolessa aiheuttaen ruoansulatusoireita, kuten ripulia, vatsakipua tai ummetusta (Lindfors ym. 2019). Keliakia voi oireisiin katsomatta aiheuttaa ohutsuolen nukkalisäkkeiden vaurioitumista, mikä voi johtaa muun muassa ravintoaineiden imeytymishäiriöihin (Lindfors ym. 2019). Keliakian taudinkuvaan on liitetty myös monia suoliston ulkopuolisia oireita, kuten neurologisia ja psykiatrisia oireita sekä niveloireita (Salmi ym. 2017).

Keliakiassa muodostuva immuunivaste perustuu siihen, että keho kokee gluteenin glykoproteiinin, gliadiinin, antigeeninä. TG2 katalysoi gliadiinipeptidin sisältämien glutamiinien trans- ja deaminaatiota sekä muodostaa entsyymi-peptidi-komplekseja, jotka antigeenejä esittelevät solut tunnistavat (antigen presenting cell, APC) (Jabri ja Sollid 2017). HLA-DQ2 tai -DQ8 -molekyylejä ekspressoivien APC-solujen vuorovaikutus gluteenireaktiivisten CD4+ T-solujen kanssa johtaa adaptiivisen immuunireaktion käynnistymiseen gluteenia ja TG2:a vastaan (Lindfors ym. 2019). Immuunireaktion aktivoituminen ja siitä aiheutuva merkittävä epiteelinsisäisten lymfosyyttien (IEL) määrän kasvu saavat aikaan ohutsuolen rakenteen muutoksia, kuten nukkalisäkkeiden tuhoutumista ja ohutsuolen rauhasen liikakasvua (Antiga ym. 2019).

2.1 Keliakian diagnosointi

Keliakia on alidiagnosoitu sairaus sen hyvin monipuolisten ja vaihtelevien oireiden vuoksi. Lievät suolisto-oireet ovat oireista yleisimpiä, tai niitä ei välttämättä ole ollenkaan. Tämän vuoksi aktiiviset seulonnat ovat tarpeen riskiryhmään kuuluville, eli muun muassa keliakiapotilaiden perheenjäsenille sekä muita autoimmuunisairauksia sairastaville (Lindfors ym. 2019).

Keliakian diagnosointi perustuu vasta-aineiden havainnointiin sekä ohutsuolen limakalvon morfologian tutkimiseen (Lindfors ym. 2019). Vasta-ainetutkimus voidaan tehdä epäsuoralla immuofluoresenssilla (IIF) endomysiumista, eli verisuonta ympäröivästä sidekudoksesta, löytyvien TG2-vasta-aineiden varalta (EmA). Toisenlainen TG2-vasta-ainetutkimus tehdään entsyymivälitteisen immunosorbenttimäärityksen (ELISA) avulla. Kumpikaan menetelmästä ei ole kuitenkaan aukoton. EmA-testi on menetelmänä subjektiivinen, suoritusteholtaan alhainen, työläs ja kallis (Lindfors ym. 2019). ELISA on puolestaan hyvin herkkä antigeenin suhteen. Esimerkiksi antigeenimolekyylin

tietty konformaatio voi johtaa väärään tulokseen (Lindfors ym. 2019). Myös yleinen IgA-puutos voi aiheuttaa valheellisen negatiivisen tuloksen (Lindfors ym. 2019).

Suomessa keliakiadiagnoosi voidaan tehdä pelkästään riittävän korkeiden vasta-ainearvojen perusteella. Mikäli arvot ovat koholla, mutta eivät riittävästi, diagnoosi voidaan varmistaa ohutsuoli-biopsiatutkimuksella. Biopsiasta tutkitaan mahdolliset ohutsuolen nukkalisäkkeiden muutokset (Salmi ym. 2017). Jäädetytystä biopsiasta voidaan lisäksi tarkastella mahdollisia TG2-spesifisiä IgA-kertymiä, mikäli keliakiadiagnoosi on epäselvä (Lindfors ym. 2019). Ohutsuolibiopsioiden tutkiminen on kuitenkin virhealtis menetelmä. Kudosleikkeiden tulee olla oikein suunnattuja sekä laadukkaita, jotta vältetään ali- ja yli diagnostiikalta. Lisäksi suolivauriot voivat olla hajanaisesti sijoittuneita ja sen vuoksi havaittavissa vain tietyillä suolen alueilla (Lindfors ym. 2019). Koska ohutsuolen vauriot kehittyvät asteittain, vauriot voivat olla vasta aluillaan eivätkä tutkitut biopsiat vielä paljasta sairautta, vaikka potilaan verenkierrosta jo löytyisikin vasta-aineita (Salmi ym. 2017). TG2-spesifisten autovasta-aineiden kertymien määrittäminen ohutsuolen limakalvolta immunofluoresenssilla onkin tässä tapauksessa tarkemmaksi osoittautunut menetelmä. Nämä vasta-aineet voidaan todeta jo keliakian varhaisessa vaiheessa myös potilailta, joilta niitä ei löydy verenkierrosta (Salmi ym. 2017).

Havainnot epiteelinsisäisten lymfosyyttien määrän kasvusta erityisesti nukkalisäkkeiden kärjissä tai ohutsuolen limakalvolla voivat auttaa vahvistamaan keliakiadiagnoosin joissain tapauksissa, esimerkiksi ohutsuolen ollessa vaurioitumaton (Abadie ym. 2012, Lindfors ym. 2019). Havaintoa määrän kasvamisesta ei kuitenkaan voida käyttää keliakialle spesifisenä diagnostisena menetelmänä, koska se ei ole ainoastaan keliakialle tyypillinen kliininen tila (Abadie ym. 2012). Keliakia voidaan tarvittaessa poissulkea HLA-tyypityksellä, koska lähes kaikki keliakiapotilaat omaavat joko HLA-DQ2- tai -DQ8 -perintötekijät (Lindfors ym. 2019).

2.2 Geneettiset tekijät

Geneettisillä tekijöillä on suuri merkitys keliakian ja ihokeliakian kehittämisessä. On osoitettu, että keliakian sekä ihokeliakian ilmaantuvuus ensimmäisen asteen sukulaisilla on noin 15-kertainen verrattuna yleiseen väestöön (Hervonen ym. 2002). Geneettisistä tekijöistä suurin rooli molempien sairauksien kehittämisessä on HLA-DQ2- ja -DQ8-haplotyypeillä (Qiao ym. 2012, Antiga ym. 2019). HLA-DQ-geenit koodaavat II-luokan MHC-molekyylejä (major histocompatibility complex), joita esiintyy APC-solujen pinnalla. Nämä haplotyytit muodostavat noin 25–40 % geneettisestä riskistä sairastua keliakiaan (Qiao ym. 2012, Lindfors ym. 2019). Kyseisen haplotyytin omaaminen ei kuitenkaan yksinään riitä keliakian kehittämiseen (Qiao ym. 2012). Keliakian ilmenemiseen on liitetty kymmeniä geenialueita myös HLA-geenialueen ulkopuolelta. Näiden alueiden muodostama geneettinen riski sairastua on kuitenkin melko vaatimaton, noin 14–15 % (Qiao ym. 2012, Lindfors

ym. 2019). Monet näistä HLA-geenialueen ulkopuolisista riskigeeneistä on liitetty myös muihin autoimmuunisairauksiin, kuten tyypin I diabetekseen ja nivelreumaan (Qiao ym. 2012). Kaikki tähän asti löydetty geneettiset tekijät selittävät yhteensä vain noin 50 % keliakian geneettisestä taustasta (Lindfors ym. 2019).

2.3 Muut vaikuttavat tekijät

Geneettisten tekijöiden lisäksi tärkein keliakian puhkeamiseen vaikuttava tekijä on ruoasta saatava gluteeni (Jabri ja Sollid 2017, Salmi ym. 2017, Lindfors ym. 2019). Suurin osa ihmisistä syö gluteenipitoista ravintoa, ja silti vain pieni osa geneettistä riskiä kantavista yksilöistä lopulta sairastuu keliakiaan. Tästä syystä ajatellaan, että keliakian kehittymisessä on mukana gluteenin lisäksi muitakin ympäristötekijöitä, jotka ovat vielä toistaiseksi epäselviä (Jabri ja Sollid 2017, Lindfors ym. 2019).

Keliakiapotilailla on havaittu suoliston mikrobiomin epätasapainotiloja, ja heidän näytteistään on löydetty tavallista enemmän taudinaiheuttamiskykyisten mikrobien geenejä (Lindfors ym. 2019). Ihmisen mikrobiomin epätasapainoon johtavilla tekijöillä arvellaan olevan epäsuora yhteys keliakian puhkeamiseen. Tällaisia ovat muun muassa keisarinleikkaus sekä pitkään jatkuva altistuminen antibiooteille (Lindfors ym. 2019). Osa tutkimuksista on sisältänyt vain kliinisesti diagnosoituja keliakiapotilaita, mikä on voinut vaikuttaa tehtyihin havaintoihin (Lindfors ym. 2019). Useita taudinaiheuttajia on epäilty ruoansulatuskanavan tulehdustilojen, ja sitä kautta keliakian, laukaiseviksi tekijöiksi. Viruksista muun muassa rotavirusta on epäilty tällaiseksi tekijäksi (Antiga ym. 2019, Lindfors ym. 2019). Rotavirusinfektion on myös ajateltu olevan keliakiaan liittymätön suolinukan vaurion aiheuttaja (Salmi ym. 2017). Bakteereista muun muassa *Pneumococcus* ja *M. tuberculosis* ovat myös epäiltyjä keliakian laukaisevia tekijöitä (Antiga ym. 2019).

Taudinaiheuttamiskyvyttömän reoviruksen on havaittu aktivoivan Th1-tyypin immuunivastetta ravinnon sisältämiä antigeenejä vastaan (Antiga ym. 2019). Joidenkin mikro-organismien, kuten *Helicobacter pylori* -bakteerin ja sytomegaloviruksen, on puolestaan havaittu suojaavan yksilöitä keliakialta, joskin vielä epäselvän mekanismin kautta (Lindfors ym. 2019). Samojen mikro-organismien on myös epäilty kuuluvan päinvastoin keliakian laukaiseviin tekijöihin (Antiga ym. 2019).

Gluteenia sisältävän ravinnon käyttöönottoajan on myös epäilty vaikuttavan lapsen keliakiariskiin. Aronsson ym. (2016) löysivät tutkimuksessaan yhteyden varhaislapsuudessa nautittujen suurten gluteenipitoisuuksien ja kohonneen keliakiariskin välillä, mutta myös vastakkaisia tuloksia on saatu (Lindfors ym. 2019). Lisäksi tupakointi saattaa olla yksi keliakian ilmaantuvuuteen vaikuttava tekijä (Bolotin ja Petronic-Rosic 2011, Lindfors ym. 2019). On havaittu, että keliakia on harvinaisempi

sairaus tupakoivilla kuin tupakoimattomilla, mutta on vielä epäselvää, peittääkö tupakointi ennemminkin keliakian kliiniset ilmenemismuodot kuin todella ehkäisee keliakiaa (Lindfors ym. 2019).

2.4 Kudostransglutaminaasi (TG2)

Kudostransglutaminaasi (TG2) on transglutaminaaseihin kuuluva entsyymi. Transglutaminaasit katalysoivat ristisidoksien muodostumista proteiinien välille, mikä auttaa proteiineja vastustamaan kemiallista hajotusta ja mekaanista stressiä (<http://pdb101.rcsb.org/motm/209>; 18.3.2021). TG2 vahvistaa solun adheesio- ja tukirankaproteiineja polymerisoimalla niitä (Bolotin ja Petronic-Rosic 2011). TG2:a esiintyy monissa eri kudoksissa, keliakiassa erityisesti ohutsuolessa, johon myös IgA-kertymät muodostuvat (Bolotin ja Petronic-Rosic 2011).

TG2 pystyy deaminoimaan glutamiinia sisältäviä proteiineja poistamalla glutamiinin aminoryhmän, jolloin muodostuu glutamaattia (<http://pdb101.rcsb.org/motm/209>; 18.3.2021). TG2 voi myös transaminoida eli muodostaa ristisidoksia proteiinien glutamiini- ja lysiinitähteen välille isopeptidisidoksella (<http://pdb101.rcsb.org/motm/209>; 18.3.2021). TG2 pystyy joko samaisella isopeptidisidoksella tai tioesterisidoksella sitomaan gluteenia ja muodostamaan entsyymi-peptidi-kompleksirakenteen (Kemppainen ym. 2021). TG2-vasta-ainetuotannon ajatellaan käynnistyvän näiden kompleksien toimesta (Kemppainen ym. 2021). TG2 vaatii aktivoitua ksen Ca^{2+} -ioneja (Qiao ym. 2012). Solunulkoinen TG2 voi hetkellisesti aktivoitua myös joidenkin tulehdus- tai vauriosignaalien toimesta. Immuunivaste esimerkiksi infektiota vastaan voisi siis johtaa TG2:n aktivoitumiseen ja immuunivasteen syntymiseen deaminoitua gluteenia vastaan (Qiao ym. 2012).

2.5 Keliakian autoimmuunimekanismi

Keliakia on T-soluvälitteinen autoimmuunisairaus. Keliakian aikana elimistössä kehittyy gluteenille reagoiva CD4+ T-soluvaste ja vasta-aineiden tuotanto, autovasta-aineita TG2:a kohtaan sekä epiteelinsisäisten lymfosyyttien (IEL) aktivoituminen (Abadie ym. 2012). Tämä immuunireaktion aktivoituminen aiheuttaa rakenteellisia muutoksia epiteelissä, ja johtaa lopulta suoliston epiteelin tuhoutumiseen, mikäli gluteenitonta ruokavaliota ei aloiteta ajoissa (Abadie ym. 2012).

Gluteenispesifisten solujen vasteen tulee olla riittävän vahva, jotta siitä kehittyy patogeeninen. Keliakiapotilailla antigeeniä tunnistavien solujen vasteen vahvuutta lisäävät HLA-haplotyytit (Jabri ja Sollid 2017). TG2:n katalysoima gluteenin deaminaatio lisää gluteenipeptidien sitoutumiskykyä APC-solujen pinnalla ilmeneviin HLA-DQ2- tai -DQ8 -molekyyleihin (Lindfors ym. 2019). APC-solut tunnistavat ja esittelevät syntyneitä antigeeniepitooppeja gluteenispesifisille CD4+ T-auttajasuoluille, jotka tunnistavat HLA-molekyylin kautta esitellyt gluteenipeptidit T-solureseptorien (TCR) välityksellä (Lindfors ym. 2019). Korkean affiniteetin omaavia gluteenispesifisiä T-solureseptoreja saatetaan tuottaa vain pienellä osalla väestöä, joilta löytyy HLA-DQ2- tai HLA-DQ8-haplotyyppi.

Tämä voisi olla yksi selitys sille, miksi vain osa tästä väestöstä sairastuu keliakiaan (Lindfors ym. 2019). Keliakiapotilaiden ohutsuolen T-solut voivat reagoida montaa eri antigeeniepitooppia kohtaan (Jabri ja Sollid 2017). Aktivoiduttuaan T-auttajasolut erittävät muun muassa interferoni (IFN) γ :a ja interleukiini (IL) 21:tä (Lindfors ym. 2019). Nämä sytokiinit luovat tulehduksellisen ympäristön ohutsuoleen, mikä edistää kudosaaurioiden syntymistä. CD4⁺ T-solujen vasteesta aktivoidut B-solut puolestaan voivat erikoistua plasmasuoluiksi ja tuottaa vasta-aineita gluteenia ja TG2:a vastaan (Lindfors ym. 2019). TG2-vasta-aineet eivät näytä vaikuttavan TG2:n entsyymaattiseen toimintaan (Qiao ym. 2012). On havaittu, että TG2 katalysoi IgD- ja IgM -luokan vasta-aineiden kovalenttisten ristisidosten syntymistä, mutta ei IgA-luokan vasta-aineiden. TG2 saattaa muodostaa ristisidoksia B-solureseptorivälitteisesti B-soluun ja näin olla mukana B-solujen aktivoinnissa (Qiao ym. 2012).

Keliakiapotilailla synnynnäisen immuunivasteen aktivoitumisen merkkinä pidetään IL-15:n, IL-18:n ja I-tyyppin interferonien lisääntyntä ilmentymistä suoliston limakalvolla, minkä ajatellaan aiheutuvan suoliston epiteeli- ja/tai dendriittisolujen ilmaisemasta stressitilasta (Lindfors ym. 2019). IL-15:n tuotannon ja synnynnäisen immuunivasteen aktivoitumisen mahdolliseksi syyksi on epäilty joidenkin kaukaisten gluteenipeptidien, kuten P31-43, aiheuttamia soluvasteita, jotka johtaisivat epiteelisolut stressitilaan (Lindfors ym. 2019). On myös ehdotettu, että erilaiset tauteja aiheuttavat virukset ja bakteerit, muun muassa kampylobakteerit, aiheuttaisivat synnynnäisen immunitetin sytokiinien vapautumisen, ja sitä kautta epiteelisolujen stressitilan tai APC-solujen proinflammatorisen vasteen (Lindfors ym. 2019). Synnynnäinen immuunivaste saattaa aktivoitua myös vehnän sisältämistä ei-gluteenipeptideistä, kuten α -amylaasitrypsiini-inhibiittoreista (ATI), makrofagien ja dendriittisolujen pinnalla olevien Toll-4-reseptorien (TLR4) kautta (Lindfors ym. 2019). Ihmisen mikrobiomiin kohdistuvat tulehdukselliset tai infektioiden jälkeiset muutokset saattavat aiheuttaa mikrobiomiin epätasapainotilan, mikä voi kehittää stressitilan suoliston epiteelisoluihin ja sitä kautta synnynnäisen immuunivasteen aktivoitumisen. On todennäköistä, että useampi kuin yksi näistä tekijöistä on mukana keliakian kehittämisessä (Lindfors ym. 2019).

2.5.1 CD4⁺ T-solut

Gluteeni esitellään CD4⁺ T-auttajasoluille antigeeninä, mikä aktivoi T-auttajat. Aktivoituminen saa aikaan T-soluvälitteisen B-solujen erikoistumisen plasmasuoluiksi, vasta-aineiden tuotannon sekä CD8⁺ T-solujen aktivoitumisen ja ohutsuolen epiteelisolujen tuhoamisen (Lindfors ym. 2019). Aktivoidut CD4⁺ T-auttajasolut tuottavat muun muassa IFN γ :a ja IL-21:tä, jotka yhdistävät ihmisen synnynnäisen ja hankitun immunitetin vaiheet (Lindfors ym. 2019). Ohutsuolen tukikerrokseen kertyneistä T-soluista suurin osa on CD4⁺ muistisoluja (Qiao ym. 2012).

Dendriitti- ja/tai epiteelisolujen tuottaman IL-15:n tiedetään edistävän keliakian kehittymistä muun muassa inhiboimalla CD4+ T-säätelijäsolujen (T_{reg}) immuunivastetta kontrolloivaa vaikutusta, mikä puolestaan edistää potilaan oraalisen toleranssin sekä immuunisäätelyn menettämistä (Lindfors ym. 2019). Tämä tapahtumaketju mahdollistaa muun muassa epiteelinsisäisten lymfosyyttien aiheuttaman suolen epiteelisolujen tuhoutumisen (Lindfors ym. 2019). Samanlainen inhiboiva vaikutus T-säätelijäsoluihin on myös IL-21:llä, joka lisää IFN γ :n tuottoa (Abadie ym. 2012).

CD4+ T-solut eivät tuhoa kudosta, mikä on osoitettu keliakiapotilailla, jotka eivät kärsi ohutsuolen kudoksen tuhoutumisesta, vaikka heiltä löytyy TG2-vasta-aineita ja gluteenispesifisiä CD4+ T-soluja (Jabri ja Sollid 2017). Asiaa todistaa myös se, että humanisoidut HLA-DQ2/DQ8-haplotyyppiin omaavat hiiret eivät kärsi nukkalisäkkeiden tuhoutumisesta, vaikka niiden gluteenispesifisten CD4+ T-solujen immuunivaste toimii ja hiiret ilmentävät gluteenispesifisiä T-solureseptoreja (Jabri ja Sollid 2017).

2.5.2 Epiteelinsisäiset lymfosyytit

Keliakian taudinkuvaan kuuluu epiteelinsisäisten lymfosyyttien (intraepithelial lymphocytes, IEL) kertyminen ohutsuolen epiteeliin sekä niiden säätelämätön aktivoituminen, ja ne ovat olennaisesti mukana epiteelisolujen tuhoutumisessa sekä nukkalisäkkeiden atrofian kehittymisessä (Abadie ym. 2012, Jabri ja Sollid 2017, Lindfors ym. 2019). Epiteelinsisäiset lymfosyytit ovat sekakoostainen T-soluryhmä, joka koostuu pääosin epiteelikerroksen sytotoksisista TCR $\alpha\beta$ + CD8+CD4- sekä keliakialle spesifisistä TCR $\gamma\delta$ + CD8+CD4- T-soluista (Abadie ym. 2012, Jabri ja Sollid 2017). IEL:illä on sekä synnynnäisen että hankitun immunitetin solujen piirteitä, mikä mahdollistaa sen, että ne pystyvät tunnistamaan spesifisten antigeenien lisäksi myös stressisignaaleja luonnollisten NKG2D-tappajareseptorien avulla (Abadie ym. 2012). IEL:t saavat aikaan soluja tuhoavan vasteen epiteelisoluissa ilmentämällä NKG2D-reseptorien lisäksi muita sytotoksisia molekyylejä, kuten Fas-ligandeja, perforiinia ja grantsyymi B:tä (Abadie ym. 2012, Lindfors ym. 2019).

Normaalisti IEL:ien tehtävänä on eliminoida infektoituneita soluja ja estää epiteelikudosvaurioiden syntyminen (Abadie ym. 2012). Vaikka ne eivät ole spesifisiä gluteenille, esimerkiksi gluteenista johdetut peptidit voivat aiheuttavat keliakiapotilailla stressitilan suoliston epiteeliin, jolloin epiteelisolujen vapauttamat signaalit voivat käynnistää IEL:issä luonnollisten tappajasolujen kaltaiset ominaisuudet ja sytotoksisen käyttäytymisen (Abadie ym. 2012, Jabri ja Sollid 2017). Suoliston epiteelisolut ilmentävät stressitilassa erityisesti HLA I-luokan molekyylejä, MICA:a (MHC class I polypeptide-related sequence A) (Lindfors ym. 2019). MICA-molekyylit toimii ligandina T-solujen NKG2D- ja CD94/NKG2A-reseptoreille (Abadie ym. 2012). Dendriittisolujen tuottama IL-15 lisää NKG2D:n ilmentämistä T-solujen pinnalla, jolloin reseptorien ja MICA-molekyyliden vuorovaikutus lisääntyy

johtaan todennäköisemmin epiteelisolut apoptoosiin (Abadie ym. 2012, Lindfors ym. 2019). Gluteenispesifisten CD4+ T-solujen erittämä IL-21 puolestaan lisää sytotoksisten lymfosyyttien aktiivisuutta sekä perforiinin ja grantsyymi B:n tuottoa. Se myös lisää NKG2D- CD94/NKG2A-reseptorien ilmentymistä (Abadie ym. 2012).

Epiteelinsisäiset sytotoksiset T-lymfosyytit (IE-CTL) voivat tappaa epiteelisoluja ilman antigeenispesifisyyttä tunnistamalla epiteelisolujen erittämiä stressisignaaleja (Abadie ym. 2012). Tämä voi selittää, miksi ohutsuolen limakalvon palautumiseen menee useita kuukausia gluteenittoman ruokavalion aloituksen jälkeen (Abadie ym. 2012). IE-CTL:ien ohjelmoituminen luonnollisiksi tappajasoluiksi puolestaan voi olla syynä sille, miksi ohutsuoli reagoi huonosti gluteenittomaan ruokavalioon (Abadie ym. 2012). Yllä esitettyjen eri suoliston epiteelisten solujen kuolemiin johtavien reittien suhteellista osuutta keliakiassa ei kuitenkaan vielä tiedetä (Lindfors ym. 2019).

2.5.3 B-solut ja vasta-aineiden tuotanto

Keliakiapotilaat tuottavat vasta-aineita deaminoituja gluteenipeptidejä sekä TG2:a vastaan. Tämän saa aikaan aktivoitujen CD4+ T-auttajasolujen signaalit, jotka aktivoivat gluteeni- ja TG2-spesifiset B-solut erikoistumaan vasta-aineita tuottaviksi plasmasoluiksi (Lindfors ym. 2019). Plasmasolujen määrä keliakiapotilaissa on noin kaksin- tai kolminkertaistunut (Qiao ym. 2012). Molempia vasta-aineita voidaan havaita keliakiapotilaiden verenkierrossa (Lindfors ym. 2019). TG2-vasta-aineita tuottavia plasmasoluja, ja näin ollen myös TG2-vasta-aineita, löytyy lisäksi ohutsuolen limakalvon tukikerroksesta ja limakalvon verisuonten ympäriltä (Qiao ym. 2012). Näin on myös niiden potilastapausten kohdalla, joissa kyseisiä vasta-aineita ei pystytty havaitsemaan verestä (Qiao ym. 2012). Veressä kiertävien ja ohutsuolen vasta-aineiden samankaltaisuudesta huolimatta veressä kiertävät vasta-aineet saattavat syntyä ohutsuolen ulkopuolella (Lindfors ym. 2019, Kempainen ym. 2021).

Hypoteesi TG2-vasta-aineiden syntymiselle on haptenei-kantaja-teoria, jossa TG2 toimii hapteneinä, eli epätäydellisenä antigeeninä, joka aiheuttaa immuunivasteen ollessaan sitoutuneena kantajamolekyyliinsä, eli tässä tapauksessa gluteeniin (Jabri ja Sollid 2017). TG2-spesifiset B-solut tunnistavat haptenei-kantaja-kompleksit B-solureseptoriensa avulla ja voivat esitellä komplekseja luokan II HLA-molekyyliden välityksellä gluteenireaktiivisille CD4+ T-soluille (Qiao ym. 2012, Jabri ja Sollid 2017). B-solut saattavat olla jopa yleisiä APC-soluja tärkeämpiä T-solujen aktivoijia keliakiassa (Qiao ym. 2012, Lindfors ym. 2019). CD4+ T-solut voivat puolestaan aktivoida entisestään TG2-spesifisiä B-soluja (Qiao ym. 2012). Hypoteesi voisi selittää, miksi vasta-aineita muodostuu ainoastaan yksilöillä, jotka omaavat HLA-DQ2/DQ8-haplotyyppiä ja syövät gluteenipitoista ravintoa (Jabri ja Sollid 2017). TG2-vasta-aineiden häviäminen gluteenitonta ruokavaliota noudattamalla voisi myös selittyä tällä teoriolla (Qiao ym. 2012).

TG2 pystyy muodostamaan lisäksi itsensä kanssa TG2-TG2-komplekseja, joihin gluteenipeptidit pääsevät sitoutumaan. Näiden kompleksien on huomattu olevan tehokkaita antigeenejä TG2-spesifisille B-soluille *in vitro* (Jabri ja Sollid 2017). Myös D-luokan immunoglobuliinit (IgD) voivat toimia substraattina TG2:lle. IgD:tä ilmentävät TG2-spesifiset B-solut osoittavat TG2:a sitomaan gluteenipeptidejä ristisidoksin itseensä, ja näin ollen toimivat itse T-soluja aktivoivina gluteenispesifisinä B-soluina sekä tietynlaisena vahvistavana lenkinä T-soluille (Jabri ja Sollid 2017). Lenkin kautta valikoituu ne peptidit, jotka ovat sekä sopivia substraatteja TG2:lle että hyviä T-soluepitooppeja. Nämä teorianallit selittäisivät TG2-vasta-aineiden muodostumisen osana T-solujen gluteenispesifistä vastetta (Jabri ja Sollid 2017). Toisenlainen TG2-vasta-aineiden kehittymisen teoria pohjautuu molekulaariseen mimikointiin, missä osa deaminoidulle gluteenille spesifisistä vasta-aineista tunnistaa myös TG2:n, minkä myötä TG2-vasta-aineet saattavat kehittyä (Qiao ym. 2012).

TG2-vasta-aineet eivät reagoi TG3:n kanssa, joten niiden esitetään olevan spesifisiä juuri TG2:lle (Kemppainen ym. 2021). Vaikka vasta-aineiden on havaittu olevan spesifisiä, on ehdotettu, että vasta-ainepopulaatiot kasvaisivat epitooppien leviämisen kautta (Kemppainen ym. 2021). Esimerkiksi autoimmunitteetti TG2:a vastaan saattaisi myöhemmin laajentua muita samankaltaisia transglutaminaasiperheen jäseniä vastaan (Kemppainen ym. 2021). Tätä hypoteesia tukee Sárdyn ym. (2002) tutkimus, jonka myötä he ovat ehdottaneet, että TG3-vasta-aineita tuottavia soluja voisi olla kaksi populaatiota, joista toinen on erittäin spesifinen TG3:lle esiintyen vain ihokeliakiapotilailla. Toinen puolestaan tuottaa vasta-aineita sekä TG2:a että TG3:a vastaan esiintyen mahdollisesti sekä ihokeliakia- että keliakiapotilailla. Teorian paikkansapitävyyden varmistamiseksi tulisi ensin identifioida ihokeliakiapotilaiden vasta-aineiden tunnistamat TG3-epitoopit (Kemppainen ym. 2021).

3. IHOKELIAKIAN TAUDINKUVA

Ihokeliakia on iholla ilmenevä keliakian muoto. Ihokeliakiapotilaille on tyypillistä yleisimmin kyynärpäissä, polvissa ja pakaroissa ilmenevä rakkulainen ja kutiava ihottuma, joka paranee gluteenittomalla ruokavaliolla (Kemppainen ym. 2021). Ihottumaa voi esiintyä myös muun muassa päänhassa, niskassa, nivusissa ja kasvoissa (Bolotin ja Petronic-Rosic 2011). Yleensä ihottuma paranee arpia jättämättä, mutta ihoon voi jäädä näkyviä pigmenttimuutoksia (Bolotin ja Petronic-Rosic 2011). Ihovaurioiden ympärille kehittyy IgA-kertymiä verinahan ja orvaskeden välille (Collin ym. 2016, Antiga ym. 2019, Salmi ja Hervonen 2020). IgA-esiintymät saavat aikaan tulehduksellisen vasteen, mikä aiheuttaa neutrofiilien tunkeutumisen verinahan nystyihin ja yllä kuvattuja iho-oireita

(Bolotin ja Petronic-Rosic 2011). Kutinan on huomattu voivan alkaa jo kuukausia ennen itse ihottuman puhkeamista (Antiga ym. 2019). Lisäksi suurimmalla osalla potilaista havaitaan keliakian taudinkuvalle ominaisia ohutsuolen limakalvon muutoksia, esimerkiksi tulehdustiloja, nukkalisäkkeiden tuhoutumista ja kuopakkeiden pidentymistä (Kemppainen ym. 2021). Nämä muutokset ovat yleisesti vähäisempiä ja lievempiä verrattuna keliakiassa esiintyviin ohutsuolen muutoksiin (Bolotin ja Petronic-Rosic 2011). Muutokset voivat aiheuttaa keliakialle tyypillisiä oireita, kuten ripulia (Collin ym. 2016).

Iho-oireiden alkuperänä pidetään todennäköisimmin tulehtunutta ohutsuolta, mutta vielä ei tiedetä, miten autoimmunitteetti etenee suolistosta iholle (Kemppainen ym. 2021). Iholla ilmenevät vasta-aineet ovat dimeerisiä ja pääosin ohutsuolessa tuotettuja IgA1-alaluokan vasta-aineita (Kemppainen ym. 2021). Ihon TG3-IgA-kompleksien sisältämä erityskomponentti vihjaa siitä, että niiden kulkeutuminen verenkiertoon tapahtuu limakalvon polymeerisiä Ig-reseptoreja ilmentävien epiteelisolujen välityksellä (Kemppainen ym. 2021). Mahdollisena mekanismina pidetään epitooppien leviämisen kautta TG2:a vastaan reagoivan immuunivasteen laajenemista myös TG3:a vastaan (Kemppainen ym. 2021). Tätä teoriaa tukee havainto siitä, että ihokeliakia kehittyy yleensä myöhemmällä iällä kuin keliakia, ja keliakia voi kehittyä ihokeliakiaksi etenkin, jos gluteenitonta ruokavaliota ei noudateta (Kemppainen ym. 2021).

3.1 Ihokeliakian diagnosointi

Ihokeliakiadiagnoosi koostuu kliinisistä, histopatologisista ja immunopatologisista havainnoista. Diagnoosi perustuu ihottuman läheltä terveeseen ihon puolelta otettuun ihonäytteeseen, josta voidaan havaita TG3-vasta-aineita (Salmi ym. 2017). Diagnosoinnissa käytetään suoraa immunofluoresenssia (DIF), joka mahdollistaa kyseisten IgA-esiintymien havaitsemisen. Sairaus voi paljastua myös veriseerumista havaittavien TG2-vasta-aineiden avulla (Antiga ym. 2019). Ihokeliakian diagnosoinnista haastavaa tekee se, että myös iho-oireettomilta keliakiapotilailta on löydetty vastaavanlaisia IgA-esiintymiä ihosta (Antiga ym. 2019).

Yleensä myös ihokeliakian yhteydessä suositellaan mahalaukun täyhystystä ja ohutsuolibiopsian ottamista (Salmi ym. 2017). Vatsaoireiden puuttumisesta huolimatta biopsioista yleensä havaitaan keliakian taudinkuvaan sopiva ohutsuolen nukkalisäkkeiden atrofia tai muu tulehduksen aikaansaama muutos (Salmi ym. 2017).

3.2 Geneettiset tekijät

Geneettisillä tekijöillä on suuri merkitys ihokeliakian kehittymiseen; noin joka viides potilas voi vaikuttaa ensimmäisen asteen sukulaistensa sairastumiseen, ja sairauden esiintyvyys suvussa on 5.5 % (Hervonen ym. 2002). Ihokeliakiaa esiintyy keliakiaa sairastavissa perheissä sekä päinvastoin,

mikä osoittaa ihokeliakian olevan yksi iholla ilmenevä keliakian fenotyyppi (Hervonen ym. 2002). Ihokeliakian on tutkittu olevan yhteydessä sekä I- että II-luokan HLA-molekyyleihin, mutta lähin yhteys sairaudella on HLA-DQ2 ja -DQ8 -haplotyyppien kanssa (Antiga ym. 2019). Näistä HLA-DQ2 on yleisempi; sitä esiintyy noin 85 %:lla ihokeliakiapotilaista (Antiga ym. 2019).

3.3 Muut vaikuttavat tekijät

Ihokeliakian ohutsuolen tulehdusreaktioon vaikuttavat monimutkaiset endokriiniset ja immunologiset tekijät, mikä viittaa ihokeliakian kehittymisen koostuvan HLA-DQ-antigeenien ja gluteenin välisen vuorovaikutuksen lisäksi muistakin tekijöistä (Antiga ym. 2019). Yleisesti yskänlääkkeissä aineosana käytettävän kaliumjodidin on havaittu olevan yksi vaikuttava tekijä (Antiga ym. 2019). Myös jodi voi pahentaa iho-oireita mahdollisesti aktivoimalla ihon TG3-vasta-ainekomplekseja (Kemppainen ym. 2021). Jodia sisältävän ravinnon, kuten äyriäisten, on havaittu laukaisevan ihokeliakiaoireita (Bolotin ja Petronic-Rosic 2011). On myös raportoitu yksittäisistä tapauksista, joissa mahalaukun leikkauksista on seurannut ihokeliakian puhkeaminen (Antiga ym. 2019). Tapaukset ovat saattaneet kehittyä leikkauksen aiheuttamasta ruuansulatuskanavan tulehduksesta, joka on edistänyt ristikkäisreaktioita ihon ja suoliston TG-vasta-aineiden välillä, ja aiheuttanut TG3-autovasta-aineiden syntymisen (Antiga ym. 2019). Parissa tapauksessa ihokeliakian laukaisijaksi on epäilty myös kemiallisia pesuaineita (Antiga ym. 2019).

Lisäksi hormonaalisten tekijöiden – erityisesti hypotalamuksen, aivolisäkkeen ja sukurauhasten välisten säätelytekijöiden – on epäilty vaikuttavan ihokeliakian syntymiseen (Antiga ym. 2019). Aivolisäkkeen vajaatoimintaan käytettyjen hormonikorvaushoitojen on raportoitu parantaneen ihokeliakian (Antiga ym. 2019). Ihokeliakian on havaittu kehittyneen progesteronisisältöisen ehkäisyn aloittamisen jälkeen, sekä gonadotropiinia vapauttavan hormonin analogien, leuproreliiniasetaatin ja bikalutamidin, käytöstä (Antiga ym. 2019). On myös raportoitu tapauksista, joissa potilaalle on kehittynyt ihokeliakia selkärankareuman hoitoon tarkoitetun infliximabin sekä metastaattisen melanooman hoitoon tarkoitetun ipilimumabin käytön yhteydessä (Antiga ym. 2019).

On havaittu tutkimustuloksia, joiden mukaan tupakointi voisi olla ihokeliakialta suojaava tekijä, mutta tupakoinnin vaikutus immuunijärjestelmän säätelyyn on vielä epäselvä (Bolotin ja Petronic-Rosic 2011). Toisin kuin keliakian kohdalla, mikrobien homeostaasista ja sen vaikutuksista ihokeliakian mahdolliseen kehittymiseen ei ole olemassa tutkimuksia (Kemppainen ym. 2021). Ikääntymisen ajatellaan olevan T-soluvälitteisen immunitetin toiminnalle haitallinen tekijä, ja myös autoaktiivisten B-muistisolujen kertyminen saattaa myöhemmin johtaa ihokeliakian kehittymiseen (Kemppainen ym. 2021).

3.4 Epidermaalinen transglutaminaasi (TG3)

TG3 on transglutaminaaseihin kuuluva entsyymi, joka muodostaa kovalenttisiä ristisidoksia proteiinien välille (Antiga ym. 2019). TG3:a esiintyy orvaskeden okasolukerroksessa, ja se osallistuu keratinosyyttien erilaistumiseen korneosyyteiksi sekä suojaa keratinosyyttejä UVB-säteilyn aiheuttamalta apoptoosilta (Antiga ym. 2019). TG3:a löytyy enimmäkseen ihon orvaskedestä, ohutsuoilesta, aivoista ja kiveksistä (Bolotin ja Petronic-Rosic 2011). TG3 muodostaa gluteeni-entsyymi-komplekseja tioesterisidosten avulla (Kemppainen ym. 2021). Se ei kuitenkaan pysty muodostamaan komplekseja yhtä tehokkaasti ja yhtä suurella affiniteetilla kuin TG2 (Collin ym. 2016). Erot TG2:n ja TG3:n katalysoimissa lopputuotteissa saattavat selittää keliakian ja ihokeliakian erot vasta-ainetuotannossa (Collin ym. 2016, Kemppainen ym. 2021).

3.5 Ihokeliakian autoimmuunimekanismi

Ihokeliakia perustuu keliakian tavoin gluteenin laukaisemaan immuunivasteeseen. Kuvaan 1 on havainnollistettu ihokeliakian autoimmuunimekanismi ihossa ja ohutsuolessa. Ihokeliakiapotilaiden plasma- ja B-solut tuottavat TG2-, TG3- ja gluteenispesifisiä vasta-aineita (Kuva 1) (Kemppainen ym. 2021). Lisäksi ihokeliakikoilta on löydetty gluteeniin reagoivia T-soluja, mutta näiden solujen välisestä vuorovaikutuksesta ei vielä ole selvyyttä (Kemppainen ym. 2021). Th1- tai Th2-tyypin immuunivasteet ovat mukana ihokeliakian autoimmuunimekanismissa (Kuva 1) (Kemppainen ym. 2021).

Vielä ei tiedetä varmaksi, kuinka autoimmuunivaste keliakiassa ja ihokeliakiassa kehittyy TG3:a vastaan, mutta se saattanee kehittyä epitooppien leviämisen kautta (Kuva 1) (Antiga ym. 2019, Kemppainen ym. 2021). Mekanismissa alkuperäisestä dominoivasta epitoopista aiheutuva immuunivaste aiheutuukin toissijaisesta, samasta tai erillisestä antigeenistä. Tätä teoriaa tukee se, että TG2 ja TG3 ovat entsyymaattisesti aktiivisten domeenien suhteen erittäin samankaltaiset (Bolotin ja Petronic-Rosic 2011). Osa ihokeliakiapotilaista omaa autoimmunitietin myös neuronaalista transglutaminaasia (TG6) vastaan, joka on rakenteeltaan hyvin samankaltainen TG2:n ja TG3:n kanssa (Hadjivassiliou ym. 2020).

Ihokeliakiapotilaiden tuottamat TG3-vasta-aineet muodostavat yhdessä TG3:n kanssa antigeeni-vasta-ainekomplekseja (Kuva 1) (Kemppainen ym. 2021). TG3-IgA-kompleksien roolista ihokeliakiassa kuitenkin kiistellään. Kompleksien patogeenisyyden puolesta puhuu havainto siitä, että kompleksit aktivoivat ihon fibrinogeneeniä verinahan nystykerroksessa, mikä saa aikaan ihokeliakialle ominaisen rakkulaisen ihottuman muodostumisen (Antiga ym. 2019). Hiirimallinnuksessa iho-oireet kehittyivät enimmäkseen neutrofiilien ja monosyyttien toimesta CD4+ T-solujen poissa ollessa (Kemppainen ym. 2021). Tästä voidaan todeta, että iho-oireet eivät aiheudu ainakaan gluteenire-

aktiivisista T-soluista (Kemppainen ym. 2021). Sekä veressä kiertävien että ihosta löytyvien neutrofiilien on havaittu ilmentävän Fc IgA-reseptoreita, minkä vuoksi neutrofiilien aktivoitumisen ajatellaan olevan riippuvainen TG3-IgA-kompleksien vuorovaikutuksesta (Antiga ym. 2019). Veressä kiertävien TG3-IgA-kompleksien määrä korreloi ihokeliakian aktiivisuuden kanssa ja katoavat gluteenittoman ruokavalion noudattamisen myötä (Antiga ym. 2019). Kompleksit saattavat syntyä TG3:n kulkeutuessa spontaanisti orvaskedestä verinahkaan, missä se voi kiinnittyä veressä kiertäviin TG3-vasta-aineisiin (Kemppainen ym. 2021).

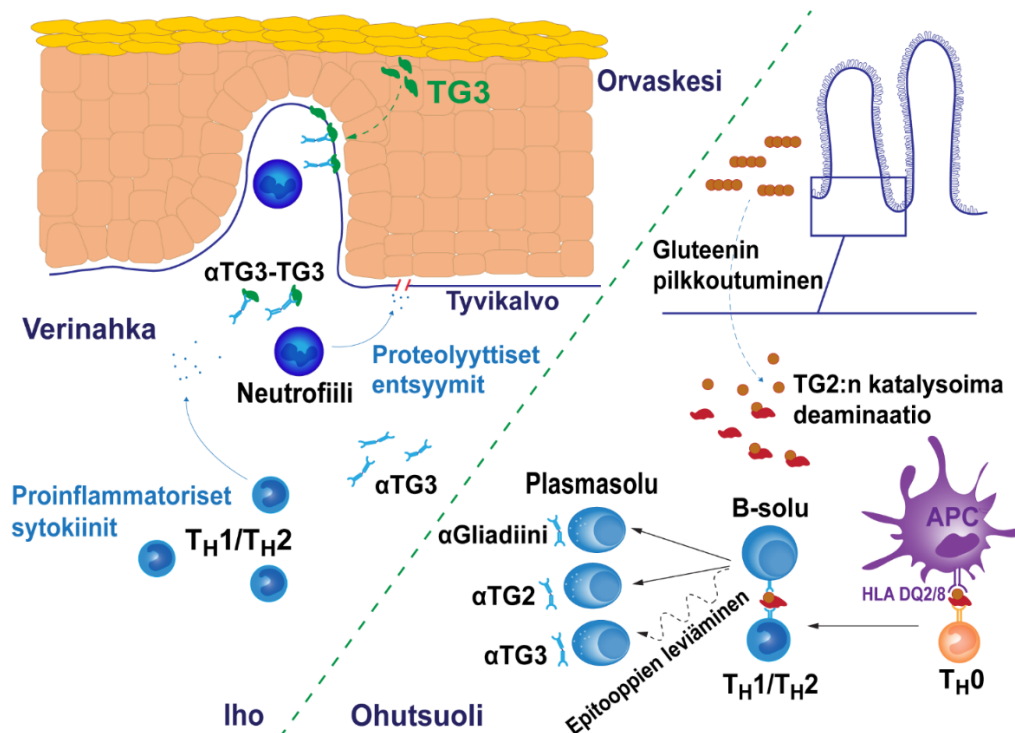
Löydökset ihokeliakiadiagnosoimattomien keliakiapotilaiden TG3-IgA-komplekseista kyseenalaistavat immunokompleksien selkeän patogeenisen roolin (Antiga ym. 2019). Patogeenisyyttä vastaan ovat myös havainnot, jotka osoittavat kompleksien katoavan vain osalta potilaista, ja vastausten vuosien jälkeen gluteenittoman ruokavalion aloituksesta (Antiga ym. 2019). Tälle voi myös olla syynä kertymien pitkittynyt puhdistautuminen (Kemppainen ym. 2021). Tämä johtunee TG3:n muodostamista kovalenttisista ristsidoksista TG3-IgA-kompleksien ja ihon rakenteiden välille (Sárdy ym. 2002). Ei voida myöskään poissulkea imukudoksien vasta-aineita tuottavien solupopulaatioiden olemassaoloa, koska pitkäikäisten plasmajien ja T-muistisoluten mahdollisesta kehitymisestä ihokeliakian kohdalla ei tiedetä käytännössä vielä mitään (Kemppainen ym. 2021). Esimerkiksi keliakiapotilailla havaittuja pitkäikäisiä TG2-vasta-aineita tuottavia plasmajia ei ole tutkittu ihokeliakiapotilailta (Kemppainen ym. 2021).

Orvaskeden ja verinahan rajalla olevat solut eivät tuota TG3:a, mutta TG3 ja vasta-aineet kertyvät tyypillisimmin sinne (Kemppainen ym. 2021). Sijainnin voi selittää hypoteesi, jonka mukaan ihokeliakiapotilaiden verenkierrosta löytyvät TG3-IgA-kompleksit kiinnittyvät verinahan rakenneproteiineihin, esimerkiksi fibrinogeeniin, joka on mahdollinen TG3:n substraatti (Kuva 1) (Kemppainen ym. 2021). TG3 voi myös mahdollisesti houkutella TG3-vasta-aineita orvaskeden ja verinahan väliin muodostamaan TG3-IgA-komplekseja (Kuva 1) (Kemppainen ym. 2021). Yhden teorian mukaan keratinosyyttien vahingoittuminen trauman seurauksena voisi johtaa TG3:n ”vuotamiseen” orvaskeden ja verinahan väliin, missä se sitoutuisi TG3-vasta-aineisiin (Antiga ym. 2019). Kuten myös TG2:n kohdalla on havaittu, vasta-aineiden sitoutumisesta huolimatta TG3 säilyttää entsyymiaktiivisuutensa mahdollistaen sitoutumisen orvaskeden ja verinahan väliin ankkuroiviin fibrilleihin (Antiga ym. 2019). Vielä on kuitenkin epäselvää, miksi iho-oireet ilmenevät vain tietyillä alueilla, vaikka TG3-IgA-komplekseja löytyy myös oireettomilta ihoalueilta. Syyksi epäillään ihoalueiden altistumista paikalliselle paineelle ja venytykselle oireita ilmenevissä kohdissa, ja myös lämpimän ilman on huomattu pahentavan oireita (Bolotin ja Petronic-Rosic 2011, Reunala ym. 2015).

Gluteeni saa aikaan synnynnäisen immuunivasteen, jonka seurauksena ohutsuolesta vapautuva proinflammatorinen IL-8 aktivoi neutrofiileja (Antiga ym. 2019). IL-8:n ja TG3-vasta-aineiden määrän on osoitettu korreloivan keskenään, jolloin sytokiinin määrä voisi mahdollisesti korreloida

myös limakalvon tulehduksellisen tilan vakavuuden kanssa (Antiga ym. 2019). Veressä kiertävän IL-8 määrän on havaittu laskevan gluteenitonta ruokavaliota noudattavilla ihokeliakiapotilailla (Antiga ym. 2019). Tulehduksellisessa solujen ilmentämässä sytokiinit sekä fibrinogeenien aktivoituminen saattavat stimuloida neutrofiilien sitoutumista aktivoituneeseen endoteeliin ja tehostaa niiden vaeltamista verinahan nystyihin (Kuva 1) (Antiga ym. 2019). Neutrofiilivälitteistä tulehdusvastetta inhihoivan elafiinin ilmentyminen on säädelty alhaiseksi potilaan ihon keratinosyyteissä (Antiga ym. 2019). Samankaltainen havainto inhihoivan tekijän säätelyssä on tehty keliakiapotilaiden ohutsuolen epiteelisoluissa (Antiga ym. 2019).

Mahdollisesti Fc IgA -reseptorien avulla IgA-kertymiin sitoutuvat neutrofiilit vapauttavat proteolyttisiä entsyymejä, muun muassa granssyyymi B:tä ja elastaasia, jotka katkaisevat adheesiomolekyyliä orvaskeden ja verinahan välistä aiheuttaen tyvikalvon rakoilun (Kuva 1) (Antiga ym. 2019, Kempainen ym. 2021). Lisäksi näitä proteiineja hajottavat basaalisten keratinosyyttien toimesta yliekspressoituneet entsyymit, kuten kollageenaasi ja stromelysiini 1 (Antiga ym. 2019). Hyperaktivoituneet Th2-tyypin T-auttajasolut aktivoivat eosinofiilejä, jotka tekevät yhteistyötä neutrofiilien kanssa hajottaen tyvikalvoa lisää (Antiga ym. 2019). Ihon T-säätelijäsolujen hiljentäminen pitää osaltaan yllä tulehduksellista tilaa ja ihokeliakian kehittymistä (Antiga ym. 2019). Iho-oireiden lievittämiseen käytetyn dapsonin teho perustuu neutrofiilien sitoutumisen estämiseen ihossa oleviin vasta-aineisiin (Thuong-Nguyen ym. 1993).



Kuva 1. Ihokeliakian autoimmuunimekanismi ihossa ja ohutsuolessa. α Gliadiini = gliadiinivasta-aine, α TG2/3 = TG2/3-autovasta-aine, α TG3-TG3 = TG3-IgA-kompleksi. Kuva on muokattu Kempainen ym. (2021) alkuperäisestä julkaisusta.

3.5.1 T-solut

T-solujen ajatellaan olevan suuressa roolissa ihokeliakian kehittämisessä, mutta gluteenin aiheuttama T- ja B-soluvälitteinen tapahtumasarja tunnetaan huomattavasti huonommin kuin keliakian taudinkuvassa (Kemppainen ym. 2021). Ohutsuolessa ilmenevien varhaisten tapahtumien ajatellaan kuitenkin noudattavan ihokeliakiassa samaa tapahtumaketjua kuin keliakian yleisessä ilmenismuodossa (Kemppainen ym. 2021). T-säätelijöiden sekä niiden erittämän IL-10 määrän on havaittu olevan huomattavasti alhaisempi ihokeliakiapotilaiden iholla verrattuna terveiden ihoon (Antiga ym. 2019). T-säätelijöiden ilmentymisen heikentyminen saattaa olla tärkeä tekijä ihokeliakian aiheuttamien iho-oireiden kehittämisessä (Antiga ym. 2019).

IL-8, IL-36 ja IL-17 on yhdistetty ihokeliakiaan, mutta mitään ratkaisevia tuloksia näiden sytokiinien roolista ei ole (Kemppainen ym. 2021). Myös IL-4:n ja IL-5:n on havaittu yliekspressoituvan ihokeliakiapotilaiden ihossa ja veressä (Kemppainen ym. 2021). Keliakian ajatellaan olevan Th1-välitteinen autoimmuunisairaus, kun taas enemmän Th2-solujen toimintaan yhdistetyt sytokiinit näyttäisivät liittyvän ihokeliakiaan (Kemppainen ym. 2021).

Li ym. (2017) ovat tutkimuksessaan esittäneet, että MAIT-solut (Mucosal-associated invariant T cell) osallistuisivat ihokeliakian syntyyn. MAIT-solut ovat synnynnäiseen immunitettiin kuuluvia T-soluja, joita on erityisesti limakalvokudoksissa. Tutkimuksessa MAIT-soluja havaittiin olevan huomattavasti enemmän ihokeliakiapotilaiden näytteissä kuin muiden T-soluvälitteisten ihotautipotilaiden (psoriasis ja alopecia areata) ja terveiden näytteissä (Li ym. 2017). Huomioitavaa on tutkimuksen suppea aineisto, jonka johdosta näytteillä ei ole anatomista vastaavuutta keskenään. MAIT-solujen toimintamekanismi ihokeliakiassa on vielä tuntematon, mutta MAIT-solujen tiedetään pysyvän tuottamaan TNF- α :a (tumor necrosis factor), IFN- γ :a ja IL-17:ää, jotka on liitetty ihokeliakian taudinkuvaan (Li ym. 2017). MAIT-solujen määrän on havaittu päinvastoin vähentyneen keliakiapotilaiden veressä ja suolen limakalvon tukikerroksessa, mutta potilaat ovat oletettavasti olleet iho-oireettomia (Li ym. 2017).

3.5.2 B-solut ja vasta-aineiden tuotanto

Ihokeliakiapotilailla B-solut tuottavat vasta-aineita TG2:a, TG3:a ja gluteenipeptidejä vastaan (Kemppainen ym. 2021). TG3 on ihokeliakian dominoiva autoantigeeni, minkä osoittaa se, että ihokeliakiapotilaiden verinahan ja orvaskeden väliset IgA-esiintymät sisältävät nimenomaan TG3:a, mutta ei TG2:a tai keratinosyyttitransglutaminaasia (Sárdy ym. 2002). TG3-vasta-aineita pidetään ihokeliakialle spesifisenä merkinä (Antiga ym. 2019). Merkittävän suurelta osalta ihokeliakiapotilaista löytyy vasta-aineita TG3:a vastaan, tutkimuksesta riippuen näiden potilaiden osuus on noin 52–95 % (Kemppainen ym. 2021). TG3-vasta-aineita löytyy myös osalta keliakiapotilaista, mutta esiintyvyys on alhaisempaa kuin ihokeliakiapotilaiden keskuudessa, noin 30 % (Kemppainen ym.

2021). TG3-vasta-aineiden roolia keliakiassa ei olla vielä täysin ymmärretty (Kemppainen ym. 2021).

Ex vivo -viljelmät ihokeliakiapotilaiden pohjukaissuolinäytteestä sekä ohutsuolen plasmasoluvärykset osoittavat vahvasti, että TG3-vasta-aineita tuottavia plasmasoluja esiintyy ainakin ohutsuolessa (Sankari ym. 2020). TG3-vasta-aineita tuottavat plasmasolut näyttävät olevan spesifisiä ihokeliakian taudinkuvalle. Vaikka TG3-vasta-aineiden on havaittu kiertävän myös keliakiapotilaiden veressä, TG3-vasta-aineita tuottavia plasmasoluja on onnistuttu harvakseltaan havaitsemaan keliakiapotilailta (Sankari ym. 2020). Lisäksi TG3-spesifiset plasmasolut näyttävät olevan reaktiivisia gluteenille, koska niiden määrä kasvaa gluteenialtistuksen aikana (Sankari ym. 2020). Ohutsuolen TG3-spesifisten plasmasolujen määrä ei näytä kuitenkaan korreloivan veriseerumin TG3-vasta-ainetason kanssa (Sankari ym. 2020). Voi siis olla mahdollista, että ihokeliakiassa esiintyy kahta tai useampaa vasta-ainetyyppiä, jotka ovat peräisin eri plasmasoluista (Kemppainen ym. 2021). Tätä on epäilty myös TG2-vasta-aineita tuottavien plasmasolujen kohdalla keliakiassa (Kemppainen ym. 2021).

Keliakiapotilaiden tapaan myös ihokeliakiapotilaiden ohutsuoletta on löydetty TG2-vasta-aineita tuottavia plasmasoluja (Sankari ym. 2020). Ohutsuolen TG3-vasta-aineita tuottavat plasmasolut eivät tunnista TG2:a, mikä osoittaa vasta-aineiden olevan erittäin spesifisiä pelkästään TG3:lle (Kemppainen ym. 2021). Myöskään keliakiapotilaiden ohutsuolen TG2-vasta-aineiden ei ole havaittu reagoivan TG3:n kanssa (Kemppainen ym. 2021). Tästä vasta-aine-epitoppien spesifisyydestä huolimatta ajatellaan, että vasta-ainepopulaatiot voivat syntyvät epitoppien leviämisen kautta (Kemppainen ym. 2021).

Aikuisilta potilailta löytyy enemmän TG3-vasta-aineita verrattuna lapsipotilaisiin ja lapsilta puolestaan enemmän TG2-vasta-aineita. Lapsipotilaiden alhainen TG3-vasta-aineiden määrä on yhteydessä lapsuusiän alhaiseen ihokeliakian ilmaantuvuuteen (Antiga ym. 2019). Havainnon voisi selittää teoria, jonka mukaan lapset kehittävät vasta-ainemolekyylien keskinäisen epitopin, joka leviämällä lopulta kehittyy TG3:a vastaan toimivaksi. Tuloksena näille henkilöille kehittyisi ihokeliakia myöhemmin aikuisiällä (Bolotin ja Petronic-Rosic 2011).

4. YHTEENVETO

Ihokeliakia on suoliston ulkopuolella ilmenevä keliakian muoto, jonka dominoivaksi autoantigeeniksi on määritetty TG3, joka muodostaa tuotettujen vasta-aineiden kanssa TG3-IgA-komplekseja

ihoon. Vielä ei olla saatu varmuutta siitä, minkä mekanismin kautta TG3-autovasta-aineet kehittyvät, miten IgA-kertymät syntyvät verinahan ja orvaskeden välille, ja mikä niiden rooli lopulta on iho-oireiden ilmenemisessä (Antiga ym. 2019, Kempainen ym. 2021). TG3-vasta-aineiden roolia ihokeliakiassa tulisi tutkia lisää, koska näitä vasta-aineita voi ilmetä myös ilman ihokeliakiadiagnoosia (Antiga ym. 2019). Iho-oireet ovat todennäköisimmin peräisin tulehtuneesta ohutsuolesta, mutta autoimmunteetin etenemismekanismeja suolistosta iholle ei vielä tiedetä (Kempainen ym. 2021). Alkuperäisten TG2- ja TG3-vasta-aineiden epitooppien leviämistä epäillään mahdolliseksi syyksi (Kempainen ym. 2021).

Ihokeliakia ilmenee yleisimmin aikuisiällä, ja sen ajatellaankin voivan kehittyä oireettoman keliakian pohjalta. Ihokeliakian haasteita ovat sen harvinaisuudesta johtuva diagnosoimattomuus sekä IgA-vasta-aineiden esiintyminen ihokeliakian lisäksi myös muissa ihosairauksissa. Diagnostisten haasteiden oletetaan kasvavan ihokeliakian laskevan ilmaantuvuuden vuoksi (Salmi ym. 2011, Kempainen ym. 2021). Ihokeliakian ja muiden iholla ilmenevien autoimmunisairauksien välisistä yhteyksistä tiedetään hyvin vähän, vaikka niiden esiintyvyys kasvattaa sairastumisriskiä samankaltaisiin autoimmunisairauksiin (Kempainen ym. 2021).

Keliakian ja ihokeliakian diagnosoinnin edistämiseksi diagnostisia menetelmiä tulisi pyrkiä kehittämään ja sairauden monipuolisen oirekirjon tiedostamista lisätä. TG6-vasta-aineiden tutkimisesta voisi olla apua varhaisen ihokeliakian diagnosoinnissa, koska merkittävältä osalta tutkituista ihokeliakiapotilaista löytyy myös TG6-vasta-aineita (Hadjivassiliou ym. 2020). Diagnostointi aikaistaisi gluteenittoman ruokavalion aloitusta oireettomilla potilailla, joilla on riski neurologisiin toimintahäiriöihin (Hadjivassiliou ym. 2020).

Ihokeliakia vaatii kehittyäkseen sekä geneettisen että ulkoisen altistuksen – HLA-DQ2- tai DQ-8-haplotyyppiin ja gluteenipitoisen ravinnon – mutta nämä tekijät eivät yksinään riitä. Ihokeliakian syntyyn vaikuttavia ympäristön stressitekijöitä, kuten infektioita ja ympäristön myrkyllisiä aineita, ei olla vielä tutkittu perusteellisesti, vaikkakin tällaisia tekijöitä on havaittu olevan (Antiga ym. 2019, Kempainen ym. 2021). Gluteeniton ruokavalio on tällä hetkellä ainoa toimivaksi havaittu hoitomuoto, mutta autoimmunimekanismin sisältämien vaiheiden katkaisemiseen perustuvia hoitokeinoja on kehitteillä (Antiga ym. 2019). Muun muassa havainnot kohonneista IL-17- ja IL-36-määristä ihokeliakiapotilaiden veressä luovat mahdollisuuden uusien hoitomuotojen kehittämiseen (Żebrowska ym. 2017).

Keliakian ajatellaan olevan Th1-välitteinen autoimmunisairaus, kun taas ihokeliakian kehittyminen vaikuttaisi olevan enemmän Th2-solujen toimintaan perustuvan mekanismin takana (Kempainen ym. 2021). Saman sairauden eri ilmenemismuotojen jakautuminen Th1- ja Th2-välitteisiin immu-

nimekanismeihin on potentiaalinen tulevaisuuden tutkimuskohde (Kemppainen ym. 2021). Ihoke-
liakiapotilaiden suolistosta on löydetty TG3-spesifisiä plasmasoluja, mutta TG3-vasta-aineiden tuo-
tannosta ei vielä tiedetä kovinkaan paljon (Kemppainen ym. 2021). Vasta-ainekertymät säilyvät
iholla usein vuosia iho-oireiden katoamisen jälkeen, mikä voi johtua vasta-ainetuotannon jatkumi-
sesta suolistossa tai muualla immuunikudoksissa hoidon tehottua oireisiin (Kemppainen ym. 2021).
Vielä on tutkimatta, mitkä kaikki gluteenista johdetut peptidit voivat toimia TG3:n substraattina, mitä
erilaisia T-solureseptorityyppejä T-soluilla on, ja kuinka ne vaikuttavat B-solujen välittämiin immuu-
nivasteisiin ihokeliakiassa (Kemppainen ym. 2021).

5. LÄHDELUETTELO

- Abadie, V., Discepolo, V. & Jabri, B. (2012). Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathol-
ogy. *Seminars in Immunopathology* **34**(4), 551–566. doi:10.1007/s00281-012-0316-x
- Andrén Aronsson, C., Lee, H., Koletzko, S. ym. (2016). Effects of gluten intake on risk of celiac disease: A
case-control study on a swedish birth cohort. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **14**(3), 403–
409. doi:10.1016/j.cgh.2015.09.030
- Antiga, E., Maglie, R., Quintarelli, L. ym. (2019). Dermatitis herpetiformis: Novel perspectives. *Frontiers in
Immunology* **10**, 1290. doi:10.3389/fimmu.2019.01290
- Bolotin, D. & Petronic-Rosic, V. (2011). Dermatitis herpetiformis: Part I. epidemiology, pathogenesis, and
clinical presentation. *Journal of the American Academy of Dermatology* **64**(6), 1017–1024.
doi:10.1016/j.jaad.2010.09.777
- Collin, P., Salmi, T. T., Hervonen, K. ym. (2016). Dermatitis herpetiformis: A cutaneous manifestation of
coeliac disease. *Annals of Medicine (Helsinki)* **49**(1), 23–31. doi:10.1080/07853890.2016.1222450
- Hadjivassiliou, M., Reunala, T., Hervonen, K. ym. (2020). Tg6 auto-antibodies in dermatitis herpetiformis.
Nutrients **12**(9), 2884. doi: 10.3390/nu12092884
- Hervonen, K., Hakanen, M., Kaukinen, K. ym. (2002). First-degree relatives are frequently affected in coe-
liac disease and dermatitis herpetiformis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **37**(1), 51–55.
doi:10.1080/003655202753387356
- Jabri, B. & Sollid, L. M. (2017). T cells in celiac disease. *The Journal of Immunology (1950)* **198**(8), 3005–
3014. doi:10.4049/jimmunol.1601693
- Kemppainen, E., Salmi, T. & Lindfors, K. (2021). Missing insight into T and B cell responses in dermatitis
herpetiformis. *Frontiers in Immunology* **12**. doi:10.3389/fimmu.2021.657280
- Li, J., Reantragoon, R., Kostenko, L. ym. (2017). The frequency of mucosal-associated invariant T cells is
selectively increased in dermatitis herpetiformis. *Australasian Journal of Dermatology* **58**(3), 200–204.
doi:10.1111/ajd.12456
- Lindfors, K., Ciacci, C., Kurppa, K. ym. (2019). Coeliac disease. *Nature Reviews.Disease Primers* **5**(1), 3.
doi:10.1038/s41572-018-0054-z
- Marks, J., Shuster, S. & Watson, A. J. (1966). Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. *The Lancet
(British Edition)* **2**(7476), 1280–1282.

- Qiao, S., Iversen, R., Ráki, M. ym. (2012). The adaptive immune response in celiac disease. *Seminars in Immunopathology* **34**(4), 523–540. doi:10.1007/s00281-012-0314-z
- Reunala, T., Salmi, T. & Hervonen, K. (2015). Dermatitis herpetiformis: Pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. *Acta Dermato-Venereologica* **95**(8), 917–922. doi:10.2340/00015555-2162
- Salmi, T. & Hervonen, K. (2020). Current concepts of dermatitis herpetiformis. *Acta Dermato-Venereologica* **100**(5), adv00056–121. doi:10.2340/00015555-3401
- Salmi, T., Hervonen, K., Kautiainen, H. ym. (2011). Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: A 40-year prospective study from Finland. *British Journal of Dermatology (1951)* **165**(2), 354-359. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10385.x
- Salmi, T., Lindfors, K., Kurppa, K. ym. (2017). Keliakia. *Duodecim* **133**(18),1681–1688.
- Sankari, H., Hietikko, M., Kurppa, K. ym. (2020). Intestinal TG3- and TG2-specific plasma cell responses in dermatitis herpetiformis patients undergoing a gluten challenge. *Nutrients* **12**(2), 467. doi:10.3390/nu12020467
- Sárdy, M., Kárpáti, S., Merkl, B. ym. (2002). Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *The Journal of Experimental Medicine* **195**(6), 747–757. doi:10.1084/jem.20011299
- Thuong-Nguyen, V., Kadunce, D. P., Hendrix, J. D. ym. (1993). Inhibition of neutrophil adherence to antibody by dapsone: A possible therapeutic mechanism of dapsone in the treatment of IgA dermatoses. *Journal of Investigative Dermatology* **100**(4), 349–355. doi:10.1111/1523-1747.ep12471811
- Żebrowska, A., Woźniacka, A., Juczyńska, K. ym. (2017). Correlation between IL-36 α and IL-17 and activity of the disease in selected autoimmune blistering diseases. *Mediators of Inflammation* **2017**, 1–10. doi:10.1155/2017/8980534