

Eriika Mansikka, Camilla Pasternack ja Kaisa Hervonen

Tunnistatko ihokeliakian?

Ihokeliakia on keliakian ihoilmentymä, jota esiintyy noin 10 %:lla keliakiapotilaista. Ihokeliakiassa ravinnon gluteeni aiheuttaa kutisevan ja rakkuloivan ihottuman tyypillisesti kyynärpäihin, polviin ja pakaroihin. Ihokeliakiaan liittyy lisäksi keliakiatyypinen ohutsuolivaurio, joskin lievempi kuin keliakiassa. Ihokeliakiaa epäiltäessä potilas tulee ohjata ihotautilääkärin arvioon sellaiseen yksikköön, jossa diagnoosi voidaan varmistaa ihokudosnäytteestä suoralla immunofluoresenssitutkimuksella. Ihokeliakian tärkein hoito on elinikäinen gluteeniton ruokavaliohoito, jonka myötä pitkäaikaisennuste on hyvä. Ihokeliakian iho-oire rauhoittuu hitaasti ruokavalioidolla, joten voimakasoireisille potilaille aloitetaan erikoissairaanhoidossa dapsonilääkehoito iho-oireiden nopeaksi helpottamiseksi.

Keliakia on ravinnon gluteenin laukaisema autoimmuunivälitteinen sairaus (1). Keliakian taudinkuva on monimuotoinen ja ihokeliakia (dermatitis herpetiformis) yksi keliakian ilmenemismuodoista (2). Ihokeliakia aiheuttaa rakkuloivan ja voimakkaasti kutisevan ihottuman tyypipaikoille, ja ihottuman lisäksi ihokeliakiapotilailla ilmenee keliakiatyypinen ohutsuolen limakalvon tulehdusreaktio ja osalla myös suolinukkkakato eli villusatrofia (2).

Keliakiaan ja ihokeliakiaan liittyy sama geneettinen alttius: HLA-DQ2- tai HLA-DQ8-perintötekijät (3). Perinnöllisen alttiuden vuoksi ihokeliakia ja keliakia ilmenevät suvuittain, ja niihin liittyy myös suurentunut muiden autoimmuunisairauksien riski (1).

Ihokeliakiaa hoidetaan keliakian tavoin elinikäisellä tiukalla gluteenittomalla ruokavaliolla (2). Ruokavalioidolla saavutetaan oireettomuus, parannetaan potilaiden elämänlaatua ja ehkäistään ihokeliakiaan liittyvien komplikaatioiden, kuten non-Hodgkin-lymfooman tai muiden syöpien kehittymistä (2,4,5).

Tähän artikkeliin koottu informaatio perustuu ihokeliakiatutkimuksiin, vuonna 2018 päivitettyyn Keliakian Käypä hoito -suositukseen sekä Tampereen yliopistollisen sairaalan (Tays) ihotautiyksikön ja Tampereen yliopiston Keliakiatutkimuskeskuksen tutkimushavaintoihin ja käytäntöihin (6).

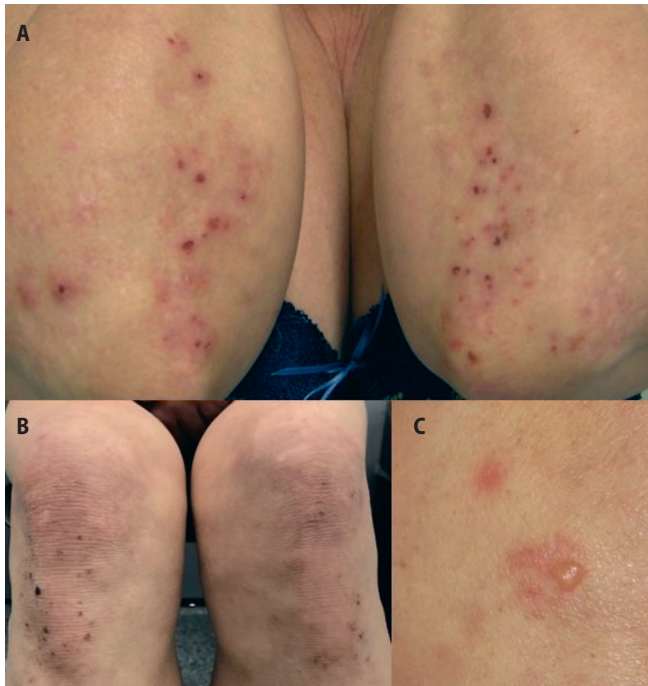
Esiintyvyys

Keliakian esiintyvyys suomalaisessa väestössä on suuri: diagnosoidun keliakian esiintyvyys on noin 0,7 %, mutta todellisen esiintyvyyden tiedetään olevan suurempi, jopa 2 % (7). Ihokeliakia todetaan noin 10 %:lla diagnosoiduista keliakiapotilaista (2). Keliakiaa ja ihokeliakiaa esiintyy paljon eurooppalaisperäisessä väestössä, mutta taudit ovat harvinaisia Kaukoidän sekä eteläisen Afrikan maissa (1). Erilaisiin esiintyvyyyslukuihin vaikuttanevat taudille altistavan genetiikan lisäksi ympäristötekijät, joista tunnetuin on gluteenin määrä ravinnossa.

Vaikka keliakiaa osataan nykyään epäillä aiempaa herkemmin, liittyy sekä keliakiaan että ihokeliakiaan edelleen pitkä diagnoosiviive (1). Ihokeliakia diagnosoidaan Suomessa nykyisin keskimäärin kahdeksan kuukauden kuluttua ensimmäisten iho-oireiden alkamisesta, mutta neljäsosalla potilaista diagnoosiviive on edelleen yli kaksi vuotta (8).

Kyynärpäiden ja polvien kova kutina

Tyypillinen ihokeliakiaihottuma ilmenee voimakkaasti kutisevana ihottumana kyynärvarsiensa ja polvien ojentajapinnoilla sekä pakaroissa (**KUVA 1**). Muita melko tavallisia esiintymispaik-



KUVA. Ihokeliakiaihottuman tyypillinen taudinkuva. Raavittuja näppylöitä, rupia ja eroosioita kyynärpäissä (A) ja polvilla (B). Lähikuva ehjästä ihokeliakiarakkulasta (C).

koja ovat päänahka, yläselkä ja kasvot (2). Ihottuma on pienirakkulaista ja symmetristä ja sen vaikeus vaihtelee. Myös kutinan voimakkuus vaihtelee, mutta yleensä ihokeliakiaan liittyvä kutina on niin voimakasta, että potilaat ovat raapineet rakkulat rikki ja jäljelle jää rakkulanpohjia, rupia sekä tulehdukseen liittyvä hyperpigmentaatio. Tyypillisten ilmentymien lisäksi harvinaisina ihokeliakiamuutoksina voi esiintyä purppuramuutoksia käsissä ja jaloissa (9).

Ihokeliakiaipotilaiden sukupuolijakauma on nykyään melko tasainen. Sairaus voi puhjeta missä iässä tahansa, mutta tyypillinen ikä diagnoosivaiheessa on 40–50 vuotta. Suomessa lasten ihokeliakia on kuitenkin harvinainen (8,10).

Ihokeliakian erotusdiagnoosiin kuuluvat muut rakkuloivat ja kutisevat ihon autoimmuunisairaudet kuten rakkulainen pemfigoidi ja lineaarinen IgA-dermatoosi. Voimakkaasti raavittujen ihomuutosten vuoksi ihokeliakia voi joskus myös olla vaikeaa erottaa muista kutisevista ihosairauksista kuten atooppisesta ihottumasta, syyhystä tai nummulariekseemasta. Kuitenkin ihokeliakiaihottuman tyypillinen paikkahakuisuus ja symmetrisyys antavat usein diagnostista vihiä.

Vatsaoireet lievemät kuin keliakiassa.

Iho-oireiden lisäksi noin kolmasosa ihokeliakiaapotilaista kokee diagnoosivaiheessa jonkinlaisia vatsavaivoja, jotka ovat useimmiten lieviä (5,11). Vatsaoireista riippumatta ohutsuolen limakalvon suolinukkakatoa esiintyy noin 75 %:lla ihokeliakiaapotilaista, ja lopuilla todetaan lievempi tulehdusreaktio (11,12). Lisäksi ihokeliakiapotilailla saattaa ilmetä muita keliakialle tyypillisiä suolen ulkopuolisia oireita kuten anemiaa tai osteoporoosia.

Seerumin vasta-ainemääritykset eivät aina positiivisia.

Ihokeliakian patogeneesiin kuuluu keliakian tavoin autovasta-aineiden kehittyminen kehon omaa transglutaminaasi 2 (TG2) -entsyymiä kohtaan (2). Lisäksi ihokeliakiassa vasta-aineita muodostuu myös ihon epidermaalista transglutaminaasia (TG3) kohtaan, mikä johtaa ihon tulehdusreaktioon ja ihokeliakialle tyypillisen ihottuman kehittymiseen (13).

TG3-vasta-ainemäärityksiä käytetään toistaiseksi vain tutkimustarkoituksiin, mutta seerumin TG2-vasta-ainemittauksia käytetään myös kliinisessä työssä. TG2-vasta-aineita voidaan mitata TG2- tai endomysiumvasta-ainetesteillä, jotka molemmat tunnistavat TG2-antigeenia

(14). Ihokeliakian diagnoosivaiheessa suositellaan käytettäväksi immunoglobuliini A (IgA)-luokan TG2-vasta-ainetestistä. Noin kolmasosalla ihokeliakiapotilaista seerumin TG2-vasta-ainemääritykset ovat negatiivisia, joten on huomioitava, ettei seronegatiivisuus sulje pois ihokeliakiaa (15).

Miten toimin, jos epäilen ihokeliakiaa?

Ihokeliakiaa sairastava hakeutuu lääkärin vastaanotolle useimmiten kutinan ja ihottuman vuoksi. Potilasta pyydetään riisuutumaan vastaanotolla, jotta kaikki ihoalueet ovat nähtävissä. Ihokeliakiaepäily tulisi herätä, mikäli intensiivistä kutinaa, rakkuloita tai rupia ja raapimajälkiä esiintyy ihokeliakialle tyypillisillä alueilla: kynärpäissä, kynärvarsissa, polvissa ja pakara-alueella.

Ihokeliakiaepäilyn herätessä potilaalta kannattaa kysyä vatsaoireista. Lisäksi kannattaa tiedustella aiemmin diagnosoituja muita autoimmuunisairauksia sekä keliakian tai ihokeliakian esiintymistä lähisukulaisilla, sillä nämä lisäävät ihokeliakiadiagnoosin todennäköisyyttä.

Pelkkä kliininen ihokeliakiaepäily riittää erikoissairaanhoitolähetteen tekemiseen. Potilas tulee tällöin lähettää sellaiseen ihotautiyksikköön, jossa ihokeliakian diagnostiikassa vaadittavat erikoistutkimusmenetelmät ovat käytössä. Varmimmin tämä onnistuu sairaalan ihotautiklinikassa.

Tavallista ihokudosnäytettä ei ihokeliakiaa epäiltäessä kannata ottaa terveystieteiden keskuksessa, koska se ei ole diagnostinen. Mikäli ihomuutosten valokuvaaminen ja kuvien tietoturvalinen lähetys on mahdollista, kuvat on hyvä liittää läheteeseen. Myös seerumin TG2-vasta-ainetestistä (S-tTGAbA) on hyvä ohjelmoida jo lähettävässä yksikössä. Tässä tapauksessa on muistettava, että negatiivinen testitulokset ei sulje pois ihokeliakiaa, mutta positiivinen testitulokset tukee diagnoosin todennäköisyyttä.

Mikäli ihokeliakiaepäily herää, kun potilaalla on keliakiadiagnoosi entuudestaan, kyseessä saattaa olla hoitamaton tai puutteellisesti hoidettu keliakia, joka on kehittynyt ihokeliakiaksi (16). Tässäkin tilanteessa potilas tulee

TAULUKKO. Erikoissairaanhoidon läheteeseen toivottavia tietoja.

Iho-oireiden sijainti: esiintyvätkö tyyppipaikoilla (kynärvarret, polvet tai pakara-alue)?
Iho-oireiden kesto
Iho-oireiden vaikeus (raapimisjäljet, rakkulanpohjat, punoitus, ihottuman laajuus)
Kutinan esiintyminen ja vaikeus: herättääkö kutina öisin potilaan?
Esiintyykö lähisuvussa (ensimmäisen asteen sukulaisilla) keliakiaa tai ihokeliakiaa?
Potilaan muut sairaudet, erityisesti autoimmuunisairaudet
Esiintyykö potilaalla vatsaoireita, laihtumista tai anemiaa?
Tieto seerumin transglutaminaasi 2 -autovasta-ainepitoisuudesta, mikäli se on tarkastettu

lähettää ihotautiyksikköön diagnoosin varmistamiseksi.

Diagnoosi tehdään erikoissairaanhoidossa

Ihokeliakiadiagnoosi perustuu terveeltä iholta, läheltä ihottumaa otettuun tuoreena jäädytettyyn ihokudosnäytteeseen, joka tutkitaan suoralla immunofluoresenssitutkimuksella. Mikäli kudosnäytteessä todetaan ihon papillaarisessa dermiksessä rakeiset IgA-kertymät, ihokeliakiadiagnoosi varmistuu (2,13). Diagnoosivaiheessa potilaalta tarkastetaan myös seerumin IgA-luokan TG2-vasta-aineet, joita voidaan jatkossa käyttää gluteenittoman ruokavaliohoidon toteutumisen seurannassa, mikäli ne ovat lähtötilanteessa suurentuneet.

Ohutsuolikudosnäytettä ei tarvita ihokeliakiadiagnoosiin, eikä ohutsuolivaurion esiintyminen vaikuta ihokeliakiapotilaan ennusteeseen (15). Ihokeliakiapotilaiden rutii-nimaisesta suoliston tähytyksestä onkin Suomessa hiljattain luovuttu.

Hoito

Tiukka elinikäinen gluteeniton ruokavalio on ihokeliakian tärkein hoito, ja se aloitetaan kaikille diagnoosin varmistuttua erikoissairaanhoidossa. Gluteenittomassa ruokavaliossa eliminoidaan ruokavalioista vehnää, ruista ja

Ydinasiat

- ▶ Ihokeliakia on keliakian ilmenemismuoto, jossa ravinnon gluteeni aiheuttaa rakkuloivan ja kutisevan ihottuman tyypillisimmin kynnärpäihin, polviin ja pakaroihin.
- ▶ Perusterveydenhuollossa tulee tunnistaa ihokeliakian kliininen kuva, ja ihokeliakiaepäilyn herätessä potilas tulisi ohjata ihotautilääkärin arvioon ihotautiklinikkaan.
- ▶ Ihokeliakiaa hoidetaan elinikäisellä ja tiukalla gluteenittomalla ruokavaliolla.

ohraa sisältävät ruoka-aineet. Kaura soveltuu ihokeliakiapotilaan ruokavaliioon, mutta on hyvä huomioida, että kauratuotteissa voi olla kontaminaationa gluteenia muista viljoista, minkä vuoksi keliakikoille soveltuu niin sanottu gluteeniton kaura.

Tarkan gluteenittoman ruokavalioidon noudattaminen ei ole yksinkertaista, ja siksi ihokeliakiapotilaat ohjataan aina diagnoosin jälkeen ravitsemusterapeutille. Potilaalle suositellaan myös liittymistä Keliakialiiton jäseneksi, mikä voi helpottaa uuteen elämäntilanteeseen sopeutumista.

Gluteenittoman ruokavalioidon vaste iho-oireen helpottumiseen on hidas, ja ihottuman täydellinen paraneminen ruokavalioidolla vie yleensä kuukausista vuosiin (2). Vaikeiden iho-oireiden helpottamiseksi valtaosalle ihokeliakiapotilaista aloitetaan siksi dapsonihoito. Dapsoni on mikrobilääke, jolla on myös tulehdusta lievittäviä vaikutuksia, ja se rauhoittaa ihokeliakiaihottuman yleensä muutamassa päivässä. Dapsoni on yleensä hyvin siedetty, mutta annosriippuvaisia haittoja voivat olla hemolyyttinen anemia, methemoglobinemia ja harvoin myös agranulosytoosi (9). Tästä syystä dapsonihoidon aloittaa aina ihotautilääkäri, joka myös seuraa hoitovastetta ja toteuttaa tarvittavat turvakoeseurannat.

Mikäli dapsonia ei voida esimerkiksi haittavaikutusten vuoksi käyttää, sulfasalatsiini

on vaihtoehto. Yhdysvalloissa potilaita on hoidettu myös paikallisella 5 %:n vahvuisella dapsonigeelillä ja rituksimabilla, joita ei meillä kuitenkaan ole toistaiseksi käytetty ihokeliakian hoidossa (17,18). Paikallissteroidien teho vaikeaan kutinaan on ihokeliakiassa vähäinen.

Hoidon seuranta

Ihotautilääkäri seuraa ihokeliakiapotilasta, kunnes ihottuma on rauhoittunut gluteenittomalla ruokavalioidolla eikä mahdollista dapsonihoitoa enää tarvita. Jos potilaan TG2-vasta-ainepitoisuus on diagnoosihetkellä suurentunut, näitä vasta-aineita voidaan käyttää ruokavalioidon vasteen seurannassa. Ihokeliakiaihottuman pysyminen poissa ilman dapsonihoitoa ja vasta-ainepitoisuuksien normaalistuminen ovat yleensä merkkejä hyvin toteutuneesta ruokavalioidosta, ja tällöin ihokeliakiapotilaan seuranta erikoissairaanhoidossa voidaan päättää. Mikäli iho-oireet eivät rauhoitu tiukasta ruokavalioidosta huolimatta, voi olla kyse harvinaisesta refraktaarisesta ihokeliakiasta, jolloin seuranta erikoissairaanhoidossa jatketaan (19).

Ihokeliakiapotilaan jatkoseuranta tapahtuu perusterveydenhuollossa, jossa tulisi 2–3 vuoden välein tarkistaa ruokavalioidon toteutuminen, ihokeliakiaihottumatilanne sekä TG2-vasta-aineet. Ihokeliakiaihottuman palaaminen tai TG2-vasta-ainepitoisuuksien suureneminen viittaa taudin aktivoitumiseen ja puutteelliseen gluteenittoman ruokavalioidon toteutumiseen. Tällöin on syytä selvittää ruokavalioidon tarkkuus ravitsemusterapeutin kanssa. Jos iho-oire jatkuu uusiutumisen jälkeen hankalana, potilas tulee ohjata ihotautiyksikköön.

Mikäli potilaalle ei seurannassa kehity iho- tai suolistooireita ja TG2-vasta-ainepitoisuudet pysyvät pieninä, katsotaan taudin olevan remissiossa. Tällöin ihokeliakiaan liittyvien komplikaatioiden riskikin on minimaalinen.

Lopuksi

Sekä keliakian että ihokeliakian diagnostinen viive on Suomessa edelleen varsin pitkä. Hoitamattoman ihokeliakian tiedetään pitkittävän

hankalia iho-oireita, huonontavan potilaan elämänlaatua ja altistavan keliakian komplikaatioille. Lisäksi ihokeliakian ajatellaan vallitsevan käsityksen mukaan kehittyvän pitkään hoitamattomana olleesta keliakiasta. Kaikkien keliakiakirjon sairauksien varhainen diagnosoi-

minen ja aikainen ruokavaliohoidon aloitus onkin ensiarvoisen tärkeää taudin etenemisen pysäyttämiseksi, tautitaakan vähentämiseksi ja komplikaatioiden ehkäisemiseksi. Perusterveydenhuollon rooli ihokeliakian tunnistamisessa on keskeinen. ■

ERIIKA MANSIKKA, LT, ihotautien ja allergologian erikoislääkäri

Keliakiatutkimuskeskus, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto
Terveystalo

CAMILLA PASTERNAK, LT

Keliakiatutkimuskeskus, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

KAISA HERVONEN, LT, dosentti, ihotautien ja allergologian erikoislääkäri, kliininen opettaja

Keliakiatutkimuskeskus, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto
Keuhko- iho- ja allergiasairauksien vastuualue, Tays

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Merja Laine

KIRJALLISUUTTA

1. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, ym. Celiac disease. *Nat Rev Dis Prim* 2019;5:3.
2. Salmi T, Hervonen K. Current concepts of Dermatitis Herpetiformis. *Acta Derm Venereol* 2020;100:115–21.
3. Spurkland A, Ingvarsson G, Falk ES, ym. Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ (a1*0501, p1*02) or the HLA-DQ (a1*03, p1*0302) heterodimers. *Tissue Antigens* 1997;49:29–34.
4. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, ym. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis* 2006;38:374–80.
5. Pasternack C, Kaukinen K, Kurppa K, ym. Gastrointestinal symptoms increase the burden of illness in Dermatitis Herpetiformis: a prospective study. *Acta Derm Venereol* 2014;97:58–62.
6. Keliakia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Gastroenterologiayhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2018 [päivitytety 18.12.2018]. www.kaypahoito.fi.
7. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, ym. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1217–25.
8. Mansikka E, Salmi T, Kaukinen K, ym. Diagnostic delay in Dermatitis Herpetiformis in a high-prevalence area. *Acta Derm Venereol* 2018;7:195–9.
9. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis: part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1017–24.
10. Hervonen K, Salmi TT, Kurppa K, ym. Dermatitis herpetiformis in children: a long-term follow-up study. *Br J Dermatol* 2014;171:1236–76.
11. Alakoski A, Salmi TT, Hervonen K, ym. Chronic gastritis in dermatitis herpetiformis: a controlled study. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:640630.
12. Savilahti, E, Reunala, T, Maki M. Increase of lymphocytes bearing the γ/δ T cell receptor in the jejunum of patients with dermatitis herpetiformis. *Gut* 1992;33:206–11.
13. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, ym. Epidermal Transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002;195:747–57.
14. Korponay-Szabó IR, Sulkanen S, Halttunen T, ym. Tissue transglutaminase is the target in both rodent and primate tissues for celiac disease-specific autoantibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:520–7.
15. Mansikka E, Hervonen K, Kaukinen K, ym. Prognosis of Dermatitis Herpetiformis patients with and without villous atrophy at diagnosis. *Nutrients* 2018;10:641.
16. Salmi TT, Hervonen K, Kurppa K, ym. Celiac disease evolving into dermatitis herpetiformis in patients adhering to normal or gluten-free diet. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:387–92.
17. Burbidge T, Haber RM. Dapsone 5% gel as an effective therapy in Dermatitis Herpetiformis. *J Cutan Med Surg* 2016;20:600–1.
18. Albers L, Zone JJ, Benjamin K, ym. Rituximab treatment for recalcitrant Dermatitis Herpetiformis. *JAMA Dermatol* 2017;153:315–8.
19. Hervonen K, Salmi T, Ilus T, ym. Dermatitis Herpetiformis refractory to gluten-free dietary treatment. *Acta Derm Venereol* 2016;96:82–6.