

# A transzglutaminázok szerepe dermatitis herpetiformisban

## Role of transglutaminases in dermatitis herpetiformis

MALKOVICS TAMÁS DR., GÖRÖG ANNA DR., SÁRDY MIKLÓS DR.  
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

### ÖSSZEFOGLALÁS

Ezen összefoglaló cikkben a szerzők rövid bevezetés után a dermatitis herpetiformis patogenezisét, patomechanizmusát mutatják be a transzglutamináz enzimes család szemszögéből. Ezek az izoenzimek jelen ismereteink szerint emberben 9 tagból állnak, s ezek közül négy játszik igazolható szerepet a kórkép kialakításában. A fő autoantigén valószínűleg az epidermalis transzglutamináz, de a többi izoenzim szerepe sem elhanyagolható. A gluténszenzitív enteropathia kialakulásának mechanizmusát követően az IgA-epidermalis transzglutamináz immunkomplexek elmélete kerül bemutatásra. A cikk röviden kitér továbbá a vér-alvadási rendszer zavaraira és az asszociált neurológiai kórképekre is.

### SUMMARY

In this review article, after a short introduction, the authors present the pathogenesis and pathomechanism of dermatitis herpetiformis from the perspective of the transglutaminase enzyme family. According to our current knowledge, these isoenzymes consist of nine members in humans, and four of them play a role in the development of the disease. The main autoantigen is probably epidermal transglutaminase, but the role of other isozymes cannot be neglected either. The mechanism of the development of gluten-sensitive enteropathy is presented, followed by the theory of formation of IgA-epidermal transglutaminase immune complexes. The article also briefly covers the associated disorders of the blood coagulation system and neurological conditions.

#### Kulcsszavak:

dermatitis herpetiformis –  
transzglutamináz – pathogenesis

#### Key words:

dermatitis herpetiformis –  
transzglutaminase – pathogenesis

#### Rövidítésjegyzék

DH	dermatitis herpetiformis
DIF	direkt immunfluoreszcens
ELISA	enzime-linked immunosorbent assay
EMA	endomysium antitest
FXIII	faktor XIII
GMD	gluténmentes diéta
GSE	glutén szenzitív enteropathia
IG	immunglobulin
RES	reticuloendothelial system
TG	transzglutamináz
TG1	transzglutamináz 1 (keratinocita transzglutamináz)
TG2	transzglutamináz 2 (szöveti transzglutamináz)
TG3	transzglutamináz 3 (epidermalis transzglutamináz)
tPA	szöveti plazminogén aktivátor

#### Dermatitis herpetiformis

A dermatitis herpetiformis (DH) egy intenzív viszketéssel és subepidermalis hólyagképződéssel járó, krónikus, autoimmun kórkép. A gluténszenzitív enteropathia (GSE, lisztérzékenység, coeliakia) extraintestinalis formája.

Kialakulásában genetikai, immunológiai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. Genetikai hátterre azonos, patogenezise részben megegyezik a coeliakiával. Míg coeliakiában a transzglutamináz 2 (TG2, szöveti transzglutamináz) a fő autoantigén (1), DH-ban a TG3 (epidermalis transzglutamináz), mely a dermalis papillák csúcsán és az erek falában kicsapódva TG3-IgA immunkomplex formájában hozza létre a jellegzetes bőrtüneteket (2, 3).

Genetikai fogékonyság esetén a glutén intolerancia bármely életkorban kialakulhat (4). Esetükben az alapvető gabonafélék kóros adaptív és természetes immunválaszt válhatnak ki, melyek már nem csak a glutén, hanem az ahhoz a bél falban kovalensen kötődni képes TG2 ellen is irányulnak, és gluténmentes diéta (GMD) estén reverzibilis autoimmun kórkép, a coeliakia alakul ki (5). A TG-

ok közötti epitóp homológia, ill. epitóp terjedés (epitope spreading) vezethet egyéb glutén-indukálta autoimmun kórképek, mint a DH (6), vagy a glutén-indukálta neurológiai megbetegedések, mint glutén ataxia, ill. egyéb glutén neuropátiák kialakulásához (7).

Ma már az Európai Gyermekgyastroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság (ESPGHAN) legfrissebb ajánlásában a GSE-t szisztémás immunmediált kórképként definiálják (8).

Az Európai Bőr- és Nemgyógyászati Akadémia (EADV) támogatásával és az Európai Dermatológiai Fórum (EDF) együttműködésével 2021-ben egy 27 tagú interdiszciplináris team részvételével bizonyíték- és konszenzus alapú ajánlásokat tettünk a DH korszerű diagnosztikájáról és kezeléséről, melyet korábban publikáltunk (9, 10).

### **A dermatitis herpetiformis tünetei és diagnosztikája**

A DH klinikai képére elsősorban a nyomásnak vagy feszülésnek kitett területeken (pl. a könyökök, térdek és a glutealis régió felett) jelentkező, viszkető, excoriált, polimorf tünetek (csoportosan elhelyezkedő vesiculák, pustulák, excoriált papulák, plakkok, papulovesiculák) jellemzőek, hólyagok ritkán láthatóak. A tünetek megoszlása jellegzetesebb, mint maguk az elemi jelenségek. Súlyos esetben a bőrtünetek kiterjedten, egyéb lokalizációban is megjelenhetnek (11, 12).

Jellegzetesek még az acralis petechiák, purpurák, melyek a kéz-, illetve lábujjakon láthatóak (11, 13). A coeliakiára jellemző gastrointestinalis tünetek (pl. krónikus diarrhoea, puffadás, székrekedés, hasi fájdalom, fogyás, stb.) a páciensek csupán 15-20%-ánál és enyhébb formában jelentkeznek. A gastroenterológiai vizsgálat mellett pajzsmirigy betegség irányában további vizsgálatok javasoltak (14, 15).

A diagnosztika részeként javasolt a formalinban fixált lézionális biopszia rutin szövettani vizsgálata, mely önmagában nem diagnosztikus, viszont differenciáldiagnosztikailag fontos. A DH szövettani képére a subepidermalis hólyagképződés, a perivascularis lymphohistocyter beszűrődés, a dermalis papilla területén neutrophil és kisebb mértékben eosinophil granulocytákból álló microabscessus és fibrin depozitum jellemző (16). A diagnosztika alapja, a „gold standard” a perilezionális ép bőr direkt immunfluoreszcens (DIF) vizsgálata. Granuláris/fibrilláris IgA precipitátum látható a dermalis papillák csúcán és a dermoepidermalis junkció mentén (14, 17, 18).

DH-ban a TG2 és TG3 elleni IgA autoantitestek indirekt immunfluoreszcenciával (IIF) és ELISA módszerrel detektálhatóak. Csak az IgA-típusú autoantitestek játszanak szerepet a diagnosztikában, az IgG-típusú autoantitestek nem szenzitívek és nem is specifikusak, de IgA deficiencia esetén coeliakiában hasznosak lehetnek. Míg coeliakia esetén szenzitivitásuk meghaladja a 95%-ot, DH-ban ez az érték mindössze 70% körüli. Ezért minden esetben indokolt a DIF vizsgálat elvégzése a diagnózis felállításához. Ez segíthet a coeliakiához társuló, de a DH-hoz nem köthető bőrtünetek

differenciáldiagnosztikájában (19, 20). A TG2-n alapuló szerológiai vizsgálatoknak a diagnózis felállítását mellett a GMD monitorozásában (kvantitatív TG2 alapú tesztek) és a differenciáldiagnosztikában van jelentősége. Az IIF (más néven endomysium elleni antitest kimutatás, EMA) a kezletlen DH-s betegek kb. 60-90%-ánál pozitív, a specificitása közel 100%-os, gyermekeknél általában szenzitívebb (21, 22). A szemikvantitatív EMA és a kvantitatív anti-TG2 IgA ELISA szenzitivitása és specificitása nem mutat szignifikáns különbséget, ezért csak az egyik vizsgálat elvégzése javasolt, hiszen az autoantigén megegyezik. Az ESPGHAN ajánlás az anti-TG2 IgA ELISA-t javasolja elsőként, mert szélesebb körben elérhető, kvantitatív módszer (8).

A DH diagnózisa felállítható a DH-nak megfelelő klinikai tünetek és pozitív bőr DIF vizsgálat együttes fennállása esetén.

A DH leggyakrabban klinikailag tünetmentes, különböző súlyosságú GSE-hez társul. A páciensek negyedénél boholyatrophia egyáltalán nem mutatható ki a vékonybélben (22). A diagnosztika részeként felnőtteknél javasolt a gastroduodenosopia elvégzése a GSE súlyosságának megítélése céljából.

A DH oki terápiája az élethosszig tartó, szigorú GMD. Súlyos, kiterjedt bőrtünetek esetén tüneti terápiaként dapson adásával egészíthetjük ki. A GMD-t csak a teljes diagnosztikát követően szabad elkezdni.

Jelen összefoglaló célja elsősorban a kórkép patogenezisében kulcsszerepet játszó transzglutamináz enzimes család szerepének az ismertetése. A következő fejezetben ismerkedjünk meg a TG enzimesaláddal!

### **A transzglutaminázok általában**

A TG-k enzimesaládjának tagjai valamennyi sejtben jelen vannak, azaz a baktériumokban, gombákban, növényekben és állatokban is van legalább egy izoenzim. Em-lősökben jelenleg kilenc izoenzim ismert, melyek hatféle reakciót képesek katalizálni (23). Noha az izoenzimek szekvenciája erősen konzervált, funkcióik igen eltérőek, sőt az izoenzimek nem mindig tudják egymást helyettesíteni sem (24, 25).

A TG-k nevüket Waelsch és mtsaitól kapták, akik a kereszt-kötési reakciót elsőként írták le (26). Azonban hamarosan kiderült, hogy az első TG-t két magyar biokémikus észlelte. Laki és Lóránd 1948-ban publikálta, hogy a fibrin oldhatatlanságát egy  $Ca^{2+}$ -dependens enzim okozza (27), e TG enzimet később XIII. véralvadási faktornak (Laki-Lóránd faktor) nevezték el (28). A TG-k elnevezését az identifikálhatóság érdekében később számozással oldották meg úgy, hogy TGM rövidítés jelzi a gént, TG a proteint, és minden emlős izoenzim egy számot kapott, kivéve a XIII. faktort és a TG aktivitást nem mutató erythrocyta band 4.2 fehérjét, melyek megtarthatták eredeti nevüket.

A TG-k katalizálta fő reakció, amelyről a nevüket kapták, a szubsztrát protein bizonyos glutamin oldalláncainak kovalens kereszt-kötését eredményezi vagy egy primer aminnal vagy egy (saját vagy másik) protein vagy polipeptid lizinjének oldalláncával ( $NH_3$  felszabadulása közben).

Az utóbbi esetben keletkezett kovalens kötést  $\gamma$ -glutamil- $\epsilon$ -lizin izopeptid kötésnek hívjuk, mely fiziológiás környezetben a fehérjék irreverzibilis polimerizációjáért felelős, amely pl. az apoptózis, a véralvadás vagy a keratinizáció során elengedhetetlen. Ha azonban amino-csoport nem áll rendelkezésre, a TG – szignifikánsan lassabban – vízmolekulával is képes reagálni, ebben az esetben *deamidáció* történik, és a (fiziológiás környezetben) pozitív töltésű glutamin helyén negatív töltésű glutamát keletkezik. Nagy mennyiségű enzim és kevés szubsztrát jelenlétében pedig autokatalízis is létrejöhet, azaz egyes TG izoenzimek (XIII. faktor, TG2) keresztköthetik magukat saját vagy más molekulákkal (23, 29).

A bőrben hat TG izoenzim található, öt (TG1, TG2, TG3, TG5 és TG7) főleg az epidermisben ill. a bőrfüggelékek hámlójában, a XIII. véralvadási faktor pedig a dermalis dendritikus sejtekben. A bőrben lévő TG-k szerepet játszanak az elszarusodás folyamatában, ez a fő szerepük (23, 29).

### **FXIII-A (Laki-Lóránd faktor, fibrin-stabilizáló faktor, plazma transzglutamináz)**

A FXIII-A extra-, és intracellularisan is előfordul, a plazmában fibrinogénhez kapcsoltnan kering. A véralvadási kaskád utolsó enzime. A zimogén plazma FXIII két A és két B alegységből áll. Az A alegységek képezik a tetramer enzimatikusan aktív részét, a FXIII-A-t (30, 31). Aktiválásához trombin és  $\text{Ca}^{2+}$  szükséges, melyek hatására a B alegység leválik, majd a FXIII-A enzimatikusan aktívvá válik, és a fibrin monomerek között  $\gamma$ -glutamil- $\epsilon$ -aminolizin kovalens kötések alakít ki, ezzel stabilizálva a véralvadéket. A haemostasison kívül számos hatását megfigyelték pl. sebgyógyulásban, porc-, csontszintézisben, gyulladásos folyamatokban, tumorprogresszióban (31). Az autoszomális recesszív FXIII-A deficiencia emberi szervezetben vérzékenységet, sebgyógyulási zavart, habituális abortuszt okoz (30, 31), hasonlóan a knockout egérmodellben megfigyelt tünetekhez (31).

A FXIII-A intracellularis formája (celluláris FXIII, cFXIII) egy A2 homodimer (cFXIII-A2), megtalálható a megakaryocytákban és a thrombocytákban is, és az intracellularis  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentráció emelkedés hatására aktiválódik (32, 33). Thrombocyták a cFXIII-on kívül kis mennyiségben TG2-t is tartalmaznak (34). A megakaryocytákon és thrombocytákon kívül monocytákban, macrophagokban, chondrocytákban, osteoblastokban, placentában, astrocytákban, szívizomban, illetve ezek prekursor sejtjeiben is termelődik (35–39). Egyre több adat szól amellett, hogy intracellularis folyamatokban is szerepet játszik, például az alternatív úton történő macrophag aktiváció markereként is leírták (40).

### **A TG2 tulajdonságai**

A TG2 (szöveti, celluláris TG, TGc) egy multifunkcionális enzim, mely szinte valamennyi emlős sejtben, mind extra-, mind intracellularisan megtalálható (23). Szerepet játszik az extracelluláris mátrix stabilizálásában pl. a sebgyógyulás során, a hormon receptor szignáltranszdukció-

ban, a sejtadhézióban, az apoptózisban, ill. a keratinocyták szaruborítékának kialakításában is (41). Ezen funkciói vélhetően más izoenzimek segítségével kompenzálhatóak, mivel a TGM2 knockout egerek teljesen tünetmentesek (42, 43). A TG2 a vékonybél epitheliumában és a stromában is kimutatható (44). A coeliakián kívül számos más betegség kialakulásában is valószínűleg szerepet játszik (pl. SLE, bullosus pemphigoid, rheumatoid arthritis, Crohn betegség, Alzheimer-kór, Parkinson-kór, egyes rosszindulatú daganatok, cataracta, atherosclerosis, stb.) (45). Többnyire a TG2 fokozott keresztköthető aktivitását teszik felelőssé e kórállapotok kialakulásáért, a DH-ban játszott szerep azonban ezen messze túlmutat: itt egyrészt a deamidáló aktivitása is fókuszba kerül a keresztköthető aktivitás mellett, másrészt autoantigén szerepebe is kerül.

### **A TG3 tulajdonságai**

A TG3 egy intracellularis fehérje, mely a TG1-hez hasonlóan a keratinocyta szaruboríték („cornified envelope”) stabilizálásában játszik szerepet, így a két enzimnek hasonló (részben azonos) szubsztrátjai vannak, pl. a szaruboríték tömegének háromnegyedét adó lorikrin, valamint az elafin, a filaggrin, a keratinok, az involucrin, a cisztatin  $\alpha$ , a „kis prolinban gazdag proteinek”, a dezmozoplakin és a trichohialin (46, 47). Az epidermisben a TG3 expressziója a keratinizációval párhuzamosan fokozódik, azaz nincs jelen a basalis keratinocytákban, de maximális a koncentrációja a stratum granulosumban (2, 29, 48). A papillaris dermis kötőszövetében nem lehet kimutatni, a szőrtüszőkben viszont nagy mennyiségben található, innen ered korábbi neve: szőrtüsző TG. Továbbá ezzel magyarázható, hogy a TG3 hiányának következménye emberben a fésülhetetlen haj szindróma (pili trianguli et canaliculi) (49). A dermisben fiziológiásan nem fordul elő (2, 29). Más szervekben is leírták jelenlétét (pl. vese-, agy- és izomszövet) (2, 50, 51). Működését  $\text{Ca}^{2+}$ -ionokon kívül limitált proteolízis is szabályozza kifejezett térszerkezet-változást is okozva, melynek hatására aktivitása a proenzim formához képest 2-3 nagyságrenddel is megnő (52). A  $\text{Ca}^{2+}$ -dependencia miatt csak differenciálódásnak indult keratinocytákban tud aktiválódni.

### **A TG6 tulajdonságai**

A TG3 fehérjét kódoló TGM3 gén szomszédságában található TGM6 gén által expresszált TG6-ot először mRNS szinten mutatták ki humán epidermalis keratinocytákból RT-PCR módszerrel (53, 54). A két gén szekvenciája közt nagyfokú hasonlóság figyelhető meg, ezért filogenetikai vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy tandem génduplikáció eredményeként jöttek létre (55). Ekkor a fehérje élettani szerepe még ismeretlen volt. Ma már tudjuk, hogy a TG6 elsősorban neuronális sejtvonalakban fejeződik ki, ezen kívül még kissejtes tüdőcarcinoma sejtekben (H69) igazolták jelenlétét (55).

Egyes eredmények szerint a TGM6 bizonyos autoszomális domináns öröklődésmentet mutató missense mutációi oki szerepet játszanak a spinocerebellaris ataxia 35-ös

típusának kialakulásában (56). Azonban ennek ellentmondó kutatási eredmények is születtek a témában (57).

### A DH patogenezise mai ismereteink szerint

Gluténtartalmú diéta mellett a glutén polipeptidjei, pl. a búzában lévő gliadinok, a vékonybél lumenében található TG2-vel, mert a vékonybél epithelsejtjei nagy mennyiségben tartalmaznak intracelluláris TG2-t, és sok epithelsejt válik le a bélfalról (akár apoptózis miatt, akár más okból), miközben tartalma a lumenbe jut (58). Megfelelő körülmények esetén a TG2 egyrészt deamidálja a glutén polipeptideket, másrészt kovalens keresztkötések is kialakulhatnak a deamidált peptidek és a TG2 között, TG2-glutén komplexet alkotva (58).

A vékonybélben számos (emberben kb. 30), szabad szemmel is látható, ún. Peyer-plakk található random módon elszórtan, melyek lymphoid szövetszaporulatnak (= GALT, azaz „gut-associated lymphoid tissue”) felelnek meg. A vékonybélbe bekerülő különböző antigének (pl. a táplálék vagy a patogén mikroorganizmusok fehérjéi) immunológiai ellenőrzését a Peyer-plakkokban található antigénprezentáló dendritikus sejtek, B- és T-sejtek, ill. macrophagok végzik. E plakkok hámfát az epithelsejteken és kehelysejteken kívül ún. M-sejtek is alkotják kb. 10-15%-ban. Nevüket (*Microfold cells*) onnan kapták, hogy apicalis sejtfelszínükön általában nem microvillusok találhatóak, mint a szomszédos epithelsejteken, hanem microredők, vagy ha mégis villusok, akkor azok sokkal rövidebbek az epithelsejt microvillusainál. Basalis sejtfelszínükön pedig nagyobb beoltások láthatók, amelyek területén a Peyer-plakk többi immunsejtjeihez tudnak csatlakozni. Az M-sejtek a bél immunrendszerének működésében speciális szerepet játszanak. E sejtek ugyanis képesek akár nagy méretű makromolekulákat, sőt mikroorganizmusokat is emésztetlen formában felvenni és az immunsejt számára a bélfalon keresztül változatlan formában transzportálni. Így pl. nagy méretű proteineken kívül baktériumokat, vírusokat, sőt egysejtű parazitákat is képesek a basalis oldalukon csatlakozó immunsejtkehez eljuttatni. Mivel fiziológiai körülmények között a vékonybél enterocytái között lévő szoros kapcsolat miatt az 500 Da feletti molekulásúlyú polipeptidek ill. fehérjék nem kerülhetnek a bélhámsejt megkerülésével a lamina propria (és így a glutén sem), így az immunogén epitópoknak csak a töredéke érhető el a lamina propria, ha M-sejtek nem léteznének. Viszont csecsemő- és kisgyermekkorban, valamint vélhetőleg egyes gastrointestinalis kórképek (pl. pancreas insufficiencia), metabolikus stressz (pl. nagyobb műtéti beavatkozások) és enteritisek (pl. adenovírus, ld. 59 és 60), ill. már fennálló coeliakiás bélelváltozások kapcsán és az M-sejtek fokozott funkciója révén a bél ezen barrier-funkciója elégtelen lehet, lehetővé téve, hogy a fiziológiai mértéknél nagyobb arányban jussanak immunogén gliadin polipeptidek a lamina propria (61).

Azok a bélfalból kimutatható T-sejt klónok, melyek HLA-DQ2 vagy -DQ8 molekulákat hordoznak a felszínükön, s natív gliadin polipeptidekkel reagálnak, csak kis

számban vannak jelen, és csak mérsékelten reakcióképesek, mert a natív gliadin csak enyhén immunogén (62). A deamidált gliadin polipeptideket azonban e klónok sokkal hatékonyabban felismerik, mivel a DQ2 és DQ8 molekulák antigénkötő helyei sok pozitív töltésű aminosav gyököt tartalmaznak, így erősen vonzzák a deamidált, azaz negatív töltésűvé vált glutamát gyököket (63, 64), sőt ma már azt is tudjuk, hogy a fenti történések *in vivo* is lejátszódnak (65).

Ez normális esetben még mindig csupán heves immunválaszt eredményezne, azonban a bél lumenben feltételezhetően TG2 katalizálta auto-keresztkötés is létrejön, melynek során autoimmunogén neoantigének keletkeznek. Ezt a kórfolyamatot feltételezi Sollid és mtsainak hipotézise (66, 67). A HLA-DQ2 és -DQ8 molekulákat hordozó antigénprezentáló sejtek hatékonyan aktiválják a glutén-specifikus CD4+ Th-sejteket, melyek gyulladást keltenek, és aktiválják mind a humorális, mind a celluláris immunrendszert. A probléma azonban ott van, hogy a szolubilis autoantigénnel szembeni tolerancia a CD4+ Th-sejtek szintjén szabályozott, azaz minden szolubilis autoantigénre léteznek specifikus B-sejtek, melyek csak azért inaktívak, mert az ezen autoantigénre specifikus Th-sejteket az immunrendszer érése során eliminálta a thymusban. A helyzet azonban gyökeresen megváltozik, ha az auto-keresztkötési reakció során egy adott glutén polipeptidhez kovalens kötéssel TG2 kötődik. Ekkor ugyanis a TG2-specifikus B-sejtek felszínükön nem csupán TG2-epitópokat, hanem glutén-epitópokat is prezentálni fognak, azaz természetellenes módon glutén-specifikus T-sejtek tudnak TG2-specifikus B-sejteket aktiválni, aminek hamarosan TG2-ellenes autoantitest képzés lesz az eredménye. Emellett természetesen a deamidált glutén és a glutén-TG2 neoepitóp komplex ellen irányuló antitest termelés is detektálható (68). Amennyiben azonban a gluténfogyasztás megszűnik, a TG2-ellenes autoimmun válasz is lassan lecseng. Vagyis más autoimmun betegségekkel szemben DH-ban hiába van jelen az autoantigén még mindig nagy mennyiségben, a trigger faktor hiányában az autoimmun reakció felfüggesztődik. Hasonló patogenezis figyelhető meg heparin-indukált thrombocytopeniában és thrombosisban is, amelyben a heparin adásának felfüggesztése után a thrombocytá-ellenes autoantitestek titere szintén lecsökken (69).

A B-sejt aktiváció végeredménye mind coeliakiában, mind DH-ban TG2-ellenes IgA antitestek termelése lesz (1, 70), melyek egyrészt kimutathatók a keringésből TG2 ELISA-val és EMA-vizsgálattal, másrészt *in vivo* is kötődnek a beteg különböző kötőszöveteihez, pl. a tápcsatorna részeihez, nyirokcsomókhoz, májhoz, vázizom endomysiumhoz (71). A fenti immun- és autoimmun folyamatok hatására enteropathiához, ill. felszívódási zavarhoz vezető gyulladás alakul ki a vékonybélben. Ennek jelei a vékonybél-biopsziás mintákban látható, jellegzetes eltérések (boholyatrophia, intraepithelialis lymphocytosis, crypta hyperplasia, kóros IgA depozitumok, az IgA-tartalmú és a  $\gamma/\delta$  receptor pozitív intraepithelialis T-sejtek magas száma).

A vékonybél eltérések DH-ban morfológiailag, funkcionálisan és a klinikai képet tekintve is nagyon hasonlóak a

coeliakiában látottakhoz, noha általában jóval enyhébbek, sőt teljesen hiányozhatnak is (72). Azonban a két kórfórmában jelentősen eltér az antitest repertoár. Ugyan mind coeliakiában, mind DH-ban TG2- és TG3-ellenes IgA ellenanyagok is detektálhatók, coeliakiában az antitestek többsége priméren a TG2 ellen, míg DH-ban TG3 ellen irányul (2). Továbbá DH-ban nem két, hanem három különböző antitest populáció fordul elő: egy csak TG2-ellenes, egy csak TG3-ellenes és egy közös epitópok ellen irányuló (2). Mindhárom antitest populáció glutén-dependensnek bizonyult, s vélhetően epitóp terjedés (73) következtében jönnek létre.

A magas aviditású TG3-ellenes IgA ellenanyagok a keringésbe kerülnek, és IgA-TG3 immunkomplexek formájában csapódnak ki a papillaris dermis kötőszövetében, dominálón a basalmembrán mentén, valamint a dermalis erek falában (74, 75). Ezt jónéhány tudományos megfigyelés, adat alátámasztja. Egyrészt a klasszikus autoimmun bullosisokkal ellentétben DH-ban az IgA antitestek nem kötődnek a bőr egyik strukturális eleméhez sem (76), ami arra utal, hogy a dermisben lévő IgA-TG3 aggregátumok valójában immunkomplexek.

Másrészt a papillaris dermisben az IgA csapadéknak megfelelően, korábban ultrastrukturális vizsgálatokkal kimutatott amorph csomók, „DH testek” is immunkomplexek jelenlétét vetették fel (77). Egy korábbi vizsgálat során DH-s betegek veséjében IgA és C3 pozitív glomeruláris festődést találtak (nephropathiára utaló eltérés nem volt), ami alapján felmerült, hogy az immunkomplexek jelen lehetnek a keringésben is (78). Immunkomplex vasculitis jelei a bőrben gyakran klinikailag is észlelhetők a kezek és lábak pseudopurpuráinak formájában (13, 79), a vese érintettség pedig igen ritkán IgA nephropathia klinikai képében manifesztálódik (80). A szövettani-ultrastrukturális jellemzők is hasonlóak a más keringő immunkomplexek okozta betegségekben megfigyeltékhez (77, 81, 82). Az immunkomplex elméletet támogatta az is, hogy DH-ban és coeliakiában is leírtak korábban hypocomplementaemiát, és DH-ban HLA-B8 hordozással összefüggő, gyengült reticuloendothelialis rendszer (RES) funkciót találtak, ami az immunkomplex clearance zavarához vezethet (83, 84).

Preisz és munkatársai a bőr vizsgálata során kezeletlen DH-s betegek 64%-ánál figyeltek meg szignifikáns IgA és C3 pozitív érfestődést a dermisben, 92%-uknál a festődés kizárólag a papillaris dermis kis ereiben volt kimutatható, 8%-uknál subpapillaris is találtak érfestődést DIF vizsgálattal. Kettős immunfluoreszcens technikát alkalmazva az IgA és a TG3 kolokalizációját írták le a papillaris granulomokban és az érfalakban egyaránt. A dermisben sem TG2, sem TG1 festődést nem észleltek (75).

Kutatócsoportunknak végül 2016-ban szendvics ELISA módszerrel DH-ban keringő TG3-IgA immunkomplexeket sikerült detektálni vérmintákból (3). Kimutattuk, hogy a TG3 ellenanyagok nem csak szabadon, hanem immunkomplexek formájában is jelen lehetnek a keringésben. A keringő TG3-IgA immunkomplexek szintje GMD alatt csökken.

Azt tapasztaltuk, hogy néhány, diéta mellett tünetmentes DH-s betegnél is kimutathatóak maradtak az immun-

komplexek, ami nem meglepő, hiszen az IgG és IgA komplexek más immunkomplex betegségben is akár évekkel a teljes remisszió után kimutathatók maradhatnak (3, 85), továbbá ezt klinikai tüneteket nem okozó diétahibák is okozhatták. Keringő TG3-IgA immunkomplexeket olyan betegeknek is detektáltunk, akik a közforgalomban lévő TG3 elleni IgA ELISA-val szeronegatívak voltak.

Érdekes, hogy a TG3-IgA immunkomplex tünetmentes betegeknek évekkel a GMD kezdete után is kimutatható a bőrben (86, 87, 88), és nem sikerült extrahálni sem olyan hagyományos biokémiai módszerekkel, melyekkel az immunkomplexek általában kivonhatók a bőrből (89, 90, 91). Ennek oka valószínűleg az immunkomplex kovalens kötődése az extracelluláris mátrixhoz a papillaris dermisben. Taylor és munkatársai a közelmúltban publikálták, hogy a TG3 megőrzi enzimátikus aktivitását a dermalis immunkomplexen belül, ami egy lehetséges magyarázatot ad az IgA-TG3 precipitátum irreverzibilis kötődésére a bőrben (92). Ismételt glutén fogyasztás mellett az IgA precipitátum újra, egy éven belül megjelenhet (93).

Habár a kóros IgA festődést tünetmentes DH-s bőrterületen is ki lehet mutatni (94), mégis típusos predilekciós helyeken jönnek létre a klinikai tünetek, ezért azt feltételezzük, hogy a tünetek kialakulásához egyéb helyi tényezők is szükségesek (95). Elképzelhető, hogy a TG3 mechanikai hatásra aktiválódik, hasonlóan, mint a TG2 az érfalban (96). De az is elképzelhető, hogy a nyomás, ütés vagy feszülés egyes keratinocyták rupturájához vezet, s így kerül TG3-mal együtt intracellularis tartalom az epidermis extracelluláris terébe, innen a dermis irányába is diffundálva. Ez pedig fibrinogén felszabaduláshoz, alvadási faktorok és gyulladáscsökkentő fehérjék, citokinek akkumulációjához, majd következményes sejtes infiltrációhoz vezethet, létrehozva a klinikai tüneteket (92, 94). A bőrtünetek jelenléte vagy intenzitása nem áll arányban a kicsapódott IgA-immunkomplexek vagy a C<sub>3</sub> komplement mennyiségével (86, 94).

Az, hogy a TG3-IgA immunkomplexek hol keletkeznek, és hogyan kerülnek a keringésbe továbbra is kérdéses. Ugyan az epidermis gazdag TG3 forrás, TG3 más szervekben is expresszálódik, és a szérumban egészséges egyéneknek is kimutatható. Így az lehetne logikus, hogy a papillaris dermis csúcsán lévő TG3-IgA immunkomplex TG3 forrása az epidermis, viszont az érfalakban ülő részben más szervekből is származik. E hipotézis tisztázása további vizsgálatokat igényel.

Bárhogyan jut is a bőrbe az IgA/TG3 komplex, a jellegzetes predilekciós helyeken valamely egyéb kofaktor(ok) hatására komplementet aktivál (97). Elsőként (CD4+ Th sejtekből álló) perivascularis lymphocytás infiltráció detektálható (94) a citokin-zenekar egyidejű aktiválódásával, mely dominálón – de nem kizárólag – a Th2-válaszra jellemző citokinekből áll (pl. tumor nekrozis faktor  $\alpha$ ; interleukin-4, -5, -13; granulocyt/macrophag colonia stimuláló faktor, endothelialis adhéziós molekulák) (98, 99). Aktív DH-ban a keringő neutrophil granulocyták már eleve aktiváltak, így a kemotaktikus hatásokra reagálva könnyen és nagy számban követik a lymphocytákat a papillaris dermisbe (100),

emellett eosinophilek is jelentős számban detektálhatók (98, 99). A gyulladáshoz természetesen nem csak a citokin-zenekart, hanem az extracelluláris mátrix degradációjában részvevő enzimeket (mátrix metalloproteinázok, pl. MMP-1, -3 és -13, urokináz plazminogén aktivátor) is aktiválja, melyek károsítják a basalmembránt, oedema keletkezik subepidermalis vesicula-képződéssel, és létrejön a hevesen viszkető, polimorf dermatitis ill. megjelenhetnek a palmoplantaris pseudopurpurák. A fenti események akár 24 órán belül lejátszódhatnak. A gluténmentes diéta az antitestek képződésének szintjén, a szulfon-származékok, pl. a dapson, pedig a neutrophil leukocyták lysosomális enzimjei, a mieloperoxidáz és a neutrophil chemotaxis gátlása útján avatkozik be a kóros folyamatokba (101, 102).

### **A TG6 szerepe coeliakiában és dermatitis herpetiformisban**

A gluténérzékenységhez köthető, különböző szervrendszereket érintő autoimmun betegségek és ezek hátterében kimutatható TG autoimmunitás által indukált klinikai tünetek diverzitásának magyarázata lehet az eltérő TG izotípusok ellen irányuló specifikus autoimmun válasz. A gluténérzékenységhez köthető neurológiai tünetek megjelenésekor az esetek számottevő részében TG6 ellenes autoimmun válasz azonosítható enteropathiával vagy annak hiányában, TG2 elleni autoimmunitás kíséretében vagy anélkül (103). Következésképpen az esetek egy jelentős hányadában nem-coeliakiás gluténérzékenység talaján alakulhat ki a TG6 ellenes autoimmun reakció, szerológiai igazolt TG2 ellenes autoimmun válasz és klinikailag vagy hisztológiai módszerekkel észlelhető enteropathia nélkül.

DH-ban ezidáig csak kisebb mintán vizsgálták a TG6 ellenes autoantitestek gyakoriságát. A betegek 39%-a (13/33) volt szeropozitív (IgA és/vagy IgG). Érdekes módon, az enteropathia súlyossága fordítottan volt arányos az anti-TG6 autoantitestek előfordulásával. A 13/33 szeropozitív beteg 85%-a (11/13) reagált jól a gluténmentes diéta bevezetésére, közülük 7/13 esetében 1 évet követően már nem volt kimutatható TG6 ellenes autoimmunválasz szerológiai. Érdemes megjegyezni, hogy egy Alzheimer-kórban elhunyt betegen kívül másnál klinikailag igazolható idegrendszeri érintettséget nem írtak le (104).

A neurológiai tünetek patogenezisét illetően ma még csak hiányos ismeretekkel rendelkezünk, de több kísérletes eredmény alapján vonhatunk le következtetéseket. Neurológiai betegek esetén ritkán észlelhető lappangó enteropathia, így a vitamin és nyomelemhiány csak a panaszok elenyésző részéért tehető felelőssé.

Jelen tudásunk szerint a gluténérzékenységhez kapcsolódó neurológiai betegségek elsősorban immunmediáltak, számottevő részben autoimmun folyamat következményei. Ezt post-mortem vizsgálatok is alátámasztják, melyek során a Purkinje-sejtek diszkrét károsodását írták le a kisagyban. Ennek hátterében a Purkinje-sejtek és a glutén fehérje homológ, immunogén epitópjai elleni, keresztreakáló antitestek oki szerepét feltételezik. Megfigyelték a cerebellaris fehérállomány döntően T lymphocyták általi diffúz infiltrációját és a gyulladáshoz sejt perivascularis beszűrődését is, mely az immunmediált patogenezis elméletét alátámasztja.

cióját és a gyulladáshoz sejt perivascularis beszűrődését is, mely az immunmediált patogenezis elméletét alátámasztja.

A központi idegrendszeri érintettség mellett gyakori a perifériás idegrendszeri érintettsége is, azonban itt ritkábban látható lymphocytás infiltráció és perivascularis beszűrődés (103).

Mind coeliakiában, mind DH-ban korábban leírásra kerültek az adott betegségre jellemző lokalizációban különböző transzglutamináz izotípusokra specifikus autoantitest depozitumok. Ilyen pl. coeliakiában a jejunalis lamina propriában a bazálmembrán mentén megfigyelhető lineáris IgA, vagy DH-ban a dermalis papillák csúcán és a dermalis erek falában látható granularis IgA precipitátum. Hasonlóképpen, a glutén ataxiás tüneteket mutató betegek esetében is leírásra került az agyi erek falában transzglutamináz ellenes autoantitesteket tartalmazó csapadék, aminek szerepe lehet a betegség kialakulásában. Az autoantitestek termelődésének helye eddig nem kielégítően tisztázott. Bizonyos, eddig egészében nem publikált kísérletes megfigyelések arra utalnak, hogy a bél lamina propriájában detektálható TG6-specifikus plazmasejtek szekretálják az említett autoantitesteket (104).

Az említett perivascularis beszűrődés és az erek falában kimutatható antitest depozitumok szerepe a vér-agy gát károsításában lehet tetten érhető. Feltehetően ez tárhatja fel a központi idegrendszer potenciálisan autoimmunogén epitópjait, ami az idegrendszer érintettségéhez vezethet. Felmerül a TG2 szerepe is, melyet a simaizomsejtek és endothel sejtek expresszálnak az agyban, és a vér-agy gát integritásának megőrzésében is fontos szerepet játszik. A TG2 ellen termelt, hozzá specifikusan kötődő autoantitestek gyulladáshoz vezetnek ki az agyban. Passzívan, kísérleti állatok agyába intraventricularisan injektálva az anti-transzglutamináz immunglobulinokat azok neurológiai tüneteket váltottak ki (103).

A gluténérzékenységhez köthető idegrendszeri betegségek és panaszok igen széles skálán mozoghatnak. A glutén ellen létrejövő immunválasz mind a központi, mind a perifériás idegrendszer érintettségét előidézheti. A neurológiai kórképek közül a legmeghatározóbbak a glutén ataxia, a glutén neuropatia és a glutén encephalopathia.

Glutén ataxia esetében leggyakrabban széles alapú, ataxiás járás és nystagmus figyelhető meg. A glutén neuropathia okozta tünetek rendkívül diverz formát ölthetnek. Alkalmanként nem csak a vastagrostok érintettsége miatti szenzomotoros, egyéb polineuropathiákban is gyakori tünetegyüttes figyelhető meg, hanem a vékonyrostok diszkrét károsodása következtében fellépő fájdalmas, bizsergő és zsibbadással járó panaszok is előfordulhatnak. Továbbá számolni kell a vegetatív idegrendszer érintettségével is. A glutén encephalopathia pedig a kognitív teljesítmény hanyatlását idézheti elő, ilyenkor a betegek gyakran ún. ködös tudatállapotról számolnak be. A fejfájás ennek kísérőjelenségeként és encephalopathia nélkül is gyakran előfordulhat (105).

A gluténszenzitív neurológiai betegségek közös jellemzője, hogy anti-gliadin antitest (AGA) pozitivitással járnak, valamint a panaszok az időben megkezdett gluténmentes diétára jelentős javulást mutatnak. Kevésbé ideális

esetben, előrehaladottabb, részben irreverzibilis panaszok esetén (pl. Purkinje-sejtek károsodása) a bevezetett diétától a betegség progressziójának számottevő lassulását remélhetjük.

### Fibrinogén-fibrin-fibrinolízis patológia DH-ban

Évtizedekkel ezelőtt leírták, hogy DH-ban már az IgA megjelenése előtt extravasculáris fibrinogén, fibrin és fibronektin jelenik meg a papilláris dermisben (94, 106, 107, 108).

Kutatócsoportunk publikálta, hogy kezeletlen betegeknél váratlanul magas a cryofibrinogenaemia előfordulása, míg GMD és/vagy dapson terápia mellett ez jelentősen csökken, vagy megszűnik (109). Előzetes adataink azt is jelezték, hogy a DH tüneti terápiájaként alkalmazott dapson in vitro csökkentheti a cryofibrinogén mennyiségét (110), de a hatásmechanizmusa ismeretlen maradt. A cryofibrinogenaemia DH-ban egy hőmérsékletfüggő, keringő fibrinogénhez kapcsolható patológiára utal.

In vivo tünetes DH-s beteg autológ szérumának subcután bevitele a bőrön az injekció helyén a DH-ra jellemző tüneteket provokált, ugyanez heparinnal, vagy az antifibrinolitikus hatású  $\epsilon$ -aminokapronsavval előkezelt plazmával már nem provokálható (111). Néhány korábbi tanulmányban beszámolnak a heparin kezelés hatásosságáról súlyos, disszeminált DH-ban szenvedő pácienseknél, akik a szulfonszármazékokat valamilyen ok miatt nem tolerálták (112, 113, 114). A terápiás hatás mögötti mechanizmus ismeretlen.

DH-s betegeknél korábban szignifikánsan alacsonyabb urokináz plazminogén aktivátor-, plazminogén szintet, antiplazmin aktivitást és magasabb plazminogén aktivátor inhibitor-1 és plazmin- $\alpha$ 2-antiplazmin komplex szinteket találtak plazmában (115). A fibrinolitikus faktorok szintjének változása (emelkedett PAI-1, alacsonyabb plazminogén) valószínűleg a fennálló gyulladásnak köszönhető, és ezek a változások szintén csökkent fibrinolízishez vezethetnek a megváltozott fibrin szerkezet litikus következményei mellett.

Airola és munkatársai DH-s bőrben a hólyagképződésnek megfelelő lokalizációban a mátrix metalloproteázok mellett fokozott urokináz plazminogén aktivátor mRNS expressziót írtak le a bazális keratinocytákban (116). A csökkent szisztémás fibrinolitikus háttér mellett az urokináz lokális kifejeződése alternatív célpontok felé tereli a plazmin rendszert, a metalloproteázok aktiválásán keresztül az extracelluláris mátrix gyulladással való átalakulását eredményezheti (117).

A közelmúltban igazolták, hogy a dermalis IgA-TG3 csapadékban a TG3 megőrzi enzimátikus aktivitását és fibrinogént köt, mely az IgA-TG3 lokalizációjával megegyezik, és hasonló intenzitású festődést mutat (92). A betegek egy részénél akrálsan a kezujjakon, esetenként a lábujjakon petechiák, purpurák jelennek meg (13, 79). Mindezek alapján azt feltételeztük, hogy a fibrinogén-fibrin-fibrinolízis rendszer is szerepet játszik a DH patomechanizmusában.

Turbidimetriás lízis vizsgálattal kezeletlen DH-s betegeknél szignifikánsan hosszabb lízis időt és magasabb

maximális turbiditást, csökkent fibrinolitikus potenciált igazoltunk, ami részben a megváltozott fibrin szerkezettel függ össze, amit pásztázó elektronmikroszkópiával igazoltunk. A dapson kedvezően befolyásolta a megváltozott fibrin szerkezetet és fibrinolitikus kapacitást, és ez a hatás része lehet kiváló és rapid terápiás hatékonyságának, egy új terápiás aspektust jelenthet az eddig feltételezett hatásmechanizmusok mellett (118). Emellett magyarázná a dapson terápiás hatékonyságát a különböző cryofibrinogenaemia-asszociált kórképekben és a különböző vasculitis formákban (110, 119). A fibrin és a cryofibrinogén szerepének további vizsgálata a bőrtünetek kialakításában új terápiás utakat jelezhet DH-ban.

### Összefoglalás

A transzglutaminázok DH-ban alapvető szerepet játszanak, a TG2 és TG3 nélkül jelen ismereteink szerint nem jöhet létre a betegség klasszikus formája. A DH patogenezise meglehetősen komplex, s a genetikai hajlam, a glutén fogyasztás, a transzglutaminázok aktivitása mellett még feltehetően más trigger faktorok is szükségesek, pl. egy viralis enteritis. Az már biztos, hogy a bőrtünetekért részben a papilláris dermisben és az erek falában kicsapódó TG3-IgA immunkomplex tehető felelőssé, azonban a predilekciós helyek, a véralvadás szubklinikus zavarai, a cryofibrinogén és a TG6 szerepe, továbbá több más részlet még tisztázásra vár a patogenezisben. Mindez azért lenne fontos, hogy a DH terápiáját tovább optimalizálhassuk, mert a dapsonnak elég sok mellékhatása van, a gluténmentes diéta pedig az életminőséget jelentősen rontja.

### IRODALOM

1. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M és mtsai: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* (1997) 3, 797-801. DOI: 10.1038/nm0797-797
2. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B és mtsai: Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med.* (2002) 195, 747-757. DOI: 10.1084/jem.20011299
3. Görög A, Németh K, Kolev K és mtsai: Circulating transglutaminase 3-Immunoglobulin A immune complexes in dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol.* (2016) 136, 1729-1731. DOI: 10.1016/j.jid.2016.03.039
4. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR.: Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* (2012) 18, 6036-6059. DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6036
5. Stammaes J, Sollid LM: Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol.* (2015) 27, 343-352. DOI: 10.1016/j.smim.2015.11.001
6. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K: Dermatitis herpetiformis: Pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. *Acta Derm Venereol.* (2015) 95, 917-922. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K: Dermatitis herpetiformis: Pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. *Acta Derm Venereol.* (2015) 95, 917-922.
7. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA és mtsai: Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol.* (2010) 9, 318-330. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70290-X
8. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I és mtsai: European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pe-*

- diatr Gastroenterol Nutr. (2020) 70, 141-156. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497
9. Görög A, Antiga E, Caproni M és mtsai: S2k guidelines (consensus statement) for diagnosis and therapy of dermatitis herpetiformis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35, 1251-1277. DOI: 10.1111/jdv.17183
  10. Görög A, Malkovics T, Sárdy M: A dermatitis herpetiformis korszerű diagnosztikája és kezelése. *BVSZ.* (2021) 97, 204-216.
  11. Kárpáti S: Dermatitis herpetiformis: Close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci.* (2004) 34, 83-90. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2003.11.004
  12. Bolotin D, Petronic-Rosic V: Dermatitis herpetiformis: Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol.* (2011) 64, 1017-1024. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.09.777
  13. Kárpáti S, Török É, Kósnai I: Discrete palmar and plantar symptoms in children with dermatitis herpetiformis Duhring. *Cutis.* (1986) 37, 184-187.
  14. Caproni M, Antiga E, Melani L és mtsai: Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2009) 23, 633-638. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03188.x
  15. Reunala T, Collin P: Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* (1997) 136, 315-318.
  16. Warren SJP, Cockerell CJ: Characterization of a subgroup of patients with dermatitis herpetiformis with nonclassical histologic features. *Am J Dermatopathol.* (2002) 24, 305-308. DOI: 10.1097/00000372-200208000-00003
  17. Dmochowski M, Gornowicz-Porowska J, Bowszyc-Dmochowska M: An update on direct immunofluorescence for diagnosing dermatitis herpetiformis. *Postep dermatologii i Alergol.* (2019) 36, 655-658. DOI: 10.5114/ada.2019.91415
  18. Barnadas MA: Dermatitis herpetiformis: A review of direct immunofluorescence findings. *Am J Dermatopathol.* (2016) 38, 283-288. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000420
  19. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R és mtsai: European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J.* (2019) 7, 583-613. DOI: 10.1177/2050640619844125
  20. Muddasani S, Rusk AM, Baquerizo Nole KL: Gluten and skin disease beyond dermatitis herpetiformis: a review. *Int J Dermatol.* (2021) 60, 281-288. DOI: 10.1111/ijd.15098
  21. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J és mtsai: Tissue transglutaminase and endomysial antibodies-diagnostic markers of gluten-sensitive enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol.* (2001) 98, 378-382. DOI: 10.1006/clim.2000.4983
  22. Kasperkiewicz M, Dähnrich C, Probst C és mtsai: Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 66, 583-588. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.02.025
  23. Lőránd L, Graham RM: Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleiotropic functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* (2003) 4, 140-56. DOI: 10.1038/nrm1014
  24. Huber M, Rettler I, Bernasconi K és mtsai: Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science* (1995) 267, 525-8. DOI: 10.1126/science.7824952
  25. Becker K, Csikós M, Sárdy M és mtsai: Identification of two novel nonsense mutations in the transglutaminase 1 gene in a Hungarian patient with congenital ichthyosiform erythroderma. *Exp Dermatol* (2003) 12, 324-9. DOI: 10.1034/j.1600-0625.2003.120313.x
  26. Sarkar NK, Clarke DD, Waelsch H: An enzymically catalyzed incorporation of amines into proteins. *Biochim Biophys Acta* (1957) 25, 451-2. DOI: 10.1016/0006-3002(57)90512-7
  27. Laki K, Lőránd L: On the solubility of fibrin clots. *Science* (1948) 108, 280. DOI: 10.1126/science.108.2802.280
  28. Bruner-Lőránd J, Urayama T, Lőránd L: Transglutaminase as a blood clotting enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* (1966) 23, 828-34. DOI: 10.1016/0006-291x(66)90562-6
  29. Candi E, Oddi S, Paradisi A és mtsai: Expression of transglutaminase 5 in normal and pathologic human epidermis. *J Invest Dermatol* (2002) 119, 670-7. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.01853.x
  30. Lorand L, Losowsky MS, Miloszewski KJ: Human factor XIII: fibrin-stabilizing factor. *Prog Hemost Thromb.* (1980) 5, 245-290.
  31. Lorand L, Iismaa SE: Transglutaminase diseases: from biochemistry to the bedside. *FASEB J.* (2019) 33(3), 4653. DOI: 10.1096/fj.201801544R.
  32. Bagoly Z, Katona E, Muszbek L: Factor XIII and inflammatory cells. *Thromb Res.* (2012) 129(2), 77-81. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.02.040
  33. Bagoly Z, Koncz Z, Harsfalvi J és mtsai: Factor XIII, clot structure, thrombosis. *Thromb Res.* (2012) 129, 382-387. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.040
  34. Puszkin EG, Raghuraman V: Catalytic properties of a calmodulin-regulated transglutaminase from human platelet and chicken gizzard. *J Biol Chem.* (1985) 260, 16012-16020.
  35. Eckert RL, Kaartinen MT, Nurminskaya M és mtsai: Transglutaminase regulation of cell function. *Physiol Rev.* (2014) 94, 383-417. DOI: 10.1152/physrev.00019.2013
  36. Adany R, Belkin A, Vasilevskaya T és mtsai: Identification of blood coagulation factor XIII in human peritoneal macrophages. *Eur J Cell Biol.* (1985) 38, 171-173.
  37. Muszbek L, Adany R, Szegedi G és mtsai: Factor XIII of blood coagulation in human monocytes. *Thromb Res.* (1985) 37, 401-410. DOI: 10.1016/0049-3848(85)90069-6
  38. Nurminskaya M, Magee C, Faverman L és mtsai: Chondrocyte-derived transglutaminase promotes maturation of preosteoblasts in periosteal bone. *Dev Biol.* (2003) 263, 139-152. DOI: 10.1016/s0012-1606(03)00445-7.
  39. Nurminskaya MV, Recheis B, Nimpf J és mtsai: Transglutaminase factor XIIIa in the cartilage of developing avian long bones. *Dev Dyn.* (2002) 223, 24-32. DOI: 10.1002/dvdy.1230
  40. Töröcsik D, Bárdos H, Nagy L és mtsai: Identification of factor XIII-A as a marker of alternative macrophage activation. *Cell Mol Life Sci.* (2005) 62, 2132-2139. DOI: 10.1007/s00018-005-5242-9
  41. Aeschlimann D, Thomázy V: Protein crosslinking in assembly and remodelling of extracellular matrices: the role of transglutaminases. *Connect Tissue Res* (2000) 41, 1-27. [összefoglaló cikk] DOI: 10.3109/03008200009005638
  42. De Laurenzi V, Melino G: Gene disruption of tissue transglutaminase. *Mol Cell Biol* (2001) 21, 148-55. DOI: 10.1128/MCB.21.1.148-155.2001
  43. Nanda N, Iismaa SE, Owens WA és mtsai: Targeted inactivation of Gh/tissue transglutaminase II. *J Biol Chem* (2001) 276, 20673-8. DOI: 10.1074/jbc.M010846200
  44. Bruce SE, Bjarnason I, Peters TJ: Human jejunal transglutaminase: demonstration of activity, enzyme kinetics and substrate specificity with special relation to gliadin and coeliac disease. *Clin Sci* (1985) 68, 573-9. DOI: 10.1042/cs0680573
  45. Kim SY, Jeitner TM, Steinert PM: Transglutaminases in disease. *Neurochem Int* (2002) 40, 85-103. DOI: 10.1016/s0197-0186(-01)00064-x
  46. Steinert PM, Marekov LN: The proteins elafin, filaggrin, keratin intermediate filaments, loricrin, and small proline-rich proteins 1 and 2 are isodipeptide cross-linked components of the human epidermal cornified cell envelope. *J Biol Chem* (1995) 270, 17702-11. DOI: 10.1074/jbc.270.30.17702
  47. Csász E, Keresztessy Zs, Fésüs L: Transglutaminase substrates: from test tube experiments to living cells and tissues. *Minerva Biotec* (2002) 14, 149-53.
  48. Bogнар P, Nemeth I, Mayer B és mtsai: Reduced inflammatory threshold indicates skin barrier defect in transglutaminase 3



- knockout mice. *J Invest Dermatol.* (2014) *134*, 105-111. DOI: 10.1038/jid.2013.307
49. *Basmanav FBÜ, Cau L, Tafazzoli A és mtsai:* Mutations in three genes encoding proteins involved in hair shaft formation cause uncombable hair syndrome. *Am J Hum Genet* (2016) *99*, 1292-1304. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.10.004
  50. *Kim SY, Grant P, Lee JH és mtsai:* Differential expression of multiple transglutaminases in human brain. Increased expression and cross-linking by transglutaminases 1 and 2 in Alzheimer's disease. *J Biol Chem* (1999) *274*, 30715-21. DOI: 10.1074/jbc.274.43.30715
  51. *Choi YC, Park GT, Kim TS és mtsai:* Sporadic inclusion body myositis correlates with increased expression and cross-linking by transglutaminases 1 and 2. *J Biol Chem* (2000) *275*, 8703-10. DOI: 10.1074/jbc.275.12.8703
  52. *Ahvazi B, Kim HC, Kee SH és mtsai:* Three-dimensional structure of the human transglutaminase 3 enzyme: binding of calcium ions changes structure for activation. *EMBO J* (2002) *21*, 2055-67. DOI: 10.1093/emboj/21.9.2055
  53. *Aeschlimann D, Koeller MK, Allen-Hoffmann BL, Mosher DF:* Isolation of a cDNA encoding a novel member of the transglutaminase gene family from human keratinocytes. Detection and identification of transglutaminase gene products based on reverse transcription-polymerase chain reaction with degenerate primers. *J Biol Chem.* (1998) *273*, 3452-60. DOI: 10.1074/jbc.273.6.3452
  54. *Grenard P, Bates MK, Aeschlimann D:* Evolution of transglutaminase genes: identification of a transglutaminase gene cluster on human chromosome 15q15. Structure of the gene encoding transglutaminase X and a novel gene family member, transglutaminase Z. *J Biol Chem.* (2001) *276*(35), 33066-78. DOI: 10.1074/jbc.M102553200
  55. *Thomas H, Beck K, Adamczyk M és mtsai:* Transglutaminase 6: a protein associated with central nervous system development and motor function. *Amino Acids.* (2013) *44*, 161-77. DOI: 10.1007/s00726-011-1091-z
  56. *Wang JL, Yang X, Xia K és mtsai:* TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing. *Brain.* (2010) *133*, 3510-8. DOI: 10.1093/brain/awq323
  57. *Cheng HL, Dong HL, Liu DS és mtsai:* TGM6 might not be a specific causative gene for spinocerebellar ataxia resulting from genetic analysis and functional study. *Gene.* (2021) *779*, 145495. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145495
  58. *Iversen R, Sollid LM:* The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease. *Annu Rev Pathol* (2022) in print. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634
  59. *Kagnoff MF, Austin RK, Hubert JJ és mtsai:* Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *J Exp Med* (1984) *160*, 1544-57. DOI: 10.1084/jem.160.5.1544
  60. *Arató A, Kósnaí I, Szőnyi L, Tóth M:* Frequent past exposure to adenovirus 12 in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* (1991) *80*, 1101-2. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1991.tb11792.x
  61. *Matysiak-Budnik T, Candalh C, Dugave C és mtsai:* Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology* (2003) *125*, 696-707. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01049-7
  62. *Lundin KE, Sollid LM, Anthonsen D és mtsai:* Heterogeneous reactivity patterns of HLA-DQ-restricted, small intestinal T-cell clones from patients with celiac disease. *Gastroenterology* (1997) *112*, 752-9. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01049-7
  63. *Molberg Ø, McAdam SN, Korner R és mtsai:* Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* (1998) *4*, 713-7. DOI: 10.1038/nm0698-713
  64. *Van der Wal Y, Kooy Y, van Veelen P és mtsai:* Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol* (1998) *161*, 1585-8.
  65. *Molberg Ø, McAdam S, Lundin KE és mtsai:* T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur J Immunol* (2001) *31*, 1317-23. DOI: 10.1002/1521-4141(200105)31:5<1317::AID-IMMU1317>3.0.CO;2-I
  66. *Sollid LM, Molberg Ø, McAdam S, Lundin KE:* Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase – guilt by association? *Gut* (1997) *41*, 851-2. DOI: 10.1136/gut.41.6.851
  67. *Sollid LM:* Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol* (2000) *18*, 53-81. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.53.
  68. *Freitag T, Schulze-Koops H, Niedobitek G és mtsai:* The role of the immune response against tissue transglutaminase in the pathogenesis of coeliac disease. *Autoimmun Rev* (2004) *3*, 13-20. DOI: 10.1016/S1568-9972(03)00054-5
  69. *Arepally G, Cines DB:* Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Autoimmun Rev* (2002) *1*, 125-32. DOI: 10.1016/s1568-9972(02)00031-9
  70. *Dieterich W, Laag, E, Bruckner-Tudermann L és mtsai:* Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* (1999) *113*, 133-6. DOI: 10.1046/j.1523-1747.1999.00627.x
  71. *Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Zs és mtsai:* In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut* (2004) *53*, 641-8. DOI: 10.1136/gut.2003.024836
  72. *Fry L:* Dermatitis herpetiformis. *Baillière Clin Gastr* (1995) *9*, 371-94. DOI: 10.1016/0950-3528(95)90036-5
  73. *Vanderlugt CJ, Miller SD:* Epitope spreading. *Curr Opin Immunol* (1996) *8*, 831-6. DOI: 10.1016/s0952-7915(96)80012-4
  74. *Van der Meer JB:* Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. An immunofluorescent study. *Br J Dermatol* (1969) *81*, 493-503. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1969.tb16024.x
  75. *Preisz K, Sárdy M, Horváth A, Kárpáti S:* Immunoglobulin, complement, and epidermal transglutaminase deposition in the cutaneous vessels in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2005) *19*, 74-9. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2004.01132.x
  76. *Dick HM, Fraser NG, Murray D:* Immunofluorescent antibody studies in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* (1969) *81*, 692-6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1969.tb16210.x
  77. *Kárpáti S, Meurer M, Stolz W és mtsai:* Dermatitis herpetiformis bodies. Ultrastructural study on the skin of patients using direct preembedding immunogold labeling. *Arch Dermatol.* (1990) *126*, 1469-1474.
  78. *Reunala T, Helin H, Pasternack A és mtsai:* Renal involvement and circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol.* (1983) *9*, 219-223. DOI: 10.1016/s0190-9622(83)70132-5
  79. *Zaghi D, Witheiler D, Menter AM:* Petechial eruption on fingers. Dermatitis herpetiformis. *JAMA Dermatol.* (2014) *150*, 1353-1354. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.2278
  80. *Helin H, Mustonen J, Reunala T, Pasternack A:* IgA nephropathy associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Arch Pathol Lab Med* (1983) *107*, 324-7.
  81. *Yaoita H, Katz SI:* Immunoelectronmicroscopic localization of IgA in skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* (1976) *67*, 502-6. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12664534
  82. *Stingl G, Honigsman H, Holubar K, Wolff K:* Ultrastructural localization of immunoglobulins in skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* (1976) *67*, 507-12. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12664537
  83. *Mohammed I, Holborow EJ, Fry L és mtsai:* Multiple immune complexes and hypocomplementaemia in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Lancet.* (1976) *1*, 487-490. DOI: 10.1016/s0140-6736(76)90787-x
  84. *Lawley TJ, Hall RP, Fauci AS és mtsai:* Defective Fc-receptor functions associated with the HLA-B8/DRw3 haplotype: studies in patients with dermatitis herpetiformis and normal

- subjects. *N Engl J Med.* (1981) *304*, 185-192. DOI: 10.1056/NEJM198101223040401
85. *Ferrari S, Palavra K, Gruber B és mtsai:* Persistence of circulating ADAMTS13-specific immune complexes in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* (2014) *99*, 779-787. DOI: 10.3324/haematol.2013.094151
  86. *Fry L, Haffenden G, Wojnarowska F és mtsai:* IgA and C3 complement in the uninvolved skin in DH after gluten withdrawal. *Br J Dermatol* (1978) *99*, 31-7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1978.tb01957.x
  87. *Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA és mtsai:* 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* (1994) *13*, 541-545. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08557.x
  88. *Reunala T, Salmi TT, Hervonen K és mtsai:* IgA antiepidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis: a significant but not complete response to a gluten-free diet treatment. *Br J Dermatol.* (2015) *172*, 1139-1141. DOI: 10.1111/bjd.13387
  89. *Eterman KP, Nefkens MJ, van der Meer JB:* Failure to detect specific gluten antigens associated with the immune aggregates in the skin in dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol Res* (1977) *260*, 247-52. DOI: 10.1007/BF00561420
  90. *Egelrud T, Bäck O:* Dermatitis herpetiformis: Biochemical properties of the granular deposits of IgA in papillary dermis. Characterization of SDS-soluble IgA-like material and potentially antigen binding fragments released by pepsin. *J Invest Dermatol* (1985) *84*, 239-45. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12265294
  91. *Jones P, Kumar V, Beutner EH, Chorzelski TP:* A simple method for elution of IgA deposits from the skin of patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol Res* (1989) *281*, 406-10. DOI: 10.1007/BF00455326
  92. *Taylor TB, Schmidt LA, Meyer LJ és mtsai:* Transglutaminase 3 present in the IgA aggregates in dermatitis herpetiformis skin is enzymatically active and binds soluble fibrinogen. *J Invest Dermatol.* (2015) *135*, 623-625. DOI: 10.1038/jid.2014.368
  93. *Leonard J, Haffenden G, Tucker W és mtsai:* Gluten challenge in dermatitis herpetiformis. *N Engl J Med.* (1983) *308*, 816-819. DOI: 10.1056/NEJM198304073081406
  94. *Reitamo S, Reunala T, Kontinen YT és mtsai:* Inflammatory cells, IgA, C3, fibrin and fibronectin in skin lesions in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* (1981) *105*, 167-177. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1981.tb01202.x
  95. *Donaldson MR, Zone JJ, Schmidt LA és mtsai:* Epidermal transglutaminase deposits in perilesional and uninvolved skin in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol.* (2007) *127*, 1268-1271. DOI: 10.1038/sj.jid.5700682
  96. *Huelsz-Prince G, Belkin AM, VanBavel E és mtsai:* Activation of extracellular transglutaminase 2 by mechanical force in the arterial wall. *J Vasc Res.* (2013) *50*, 383-395. DOI: 10.1159/000354222
  97. *Roos A, Bouwman LH, van Gijlswijk-Janssen DJ és mtsai:* Human IgA activates the complement system via the mannan-binding lectin pathway. *J Immunol* (2001) *167*, 2861-8. DOI: 10.4049/jimmunol.167.5.2861
  98. *Caproni M, Feliciani C, Fuligni A és mtsai:* Th2-like cytokine activity in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* (1998) *138*, 242-7. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1998.02068.x
  99. *Amerio P, Verdolini R, Giangiacomi M és mtsai:* Expression of eotaxin, interleukin 13 and tumour necrosis factor-alpha in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* (2000) *143*, 974-8. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03765.x
  100. *Smith AD, Streilein RD, Hall RP:* 3rd. Neutrophil CD11b, L-selectin and Fc IgA receptors in patients with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* (2002) *147*, 1109-17. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.05004.x
  101. *Bozeman P, Learn D, Thomas E:* Inhibition of the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosinophil peroxidase by dapsone. *Biochem Pharmacol* (1992) *44*, 553-563. DOI: 10.1016/0006-2952(92)90449-s
  102. *Debol S, Herron M, Nelson R:* Anti-inflammatory action of dapsone: inhibition of neutrophil adherence is associated with inhibition of chemoattractant-induced signal transduction. *J Leukoc Biol* (1997) *62*, 827-836. DOI: 10.1002/jlb.62.6.827
  103. *Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grunewald RA és mtsai:* Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol.* (2010) *9*, 318-30. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70290-X
  104. *Hadjivassiliou M, Reunala T, Hervonen K és mtsai:* TG6 Auto-Antibodies in Dermatitis Herpetiformis. *Nutrients.* (2020) *12*, 2884. DOI: 10.3390/nu12092884
  105. *Zis P, Hadjivassiliou M:* Treatment of Neurological Manifestations of Gluten Sensitivity and Coeliac Disease. *Curr Treat Options Neurol.* (2019) *21*, 10. DOI: 10.1007/s11940-019-0552-7
  106. *Mustakallio KK, Blomqvist K, Salo OP:* Papillary fibrin in dermatitis herpetiformis. *Arch Belg Dermatol Syphiligr.* (1970) *26*, 441-447.
  107. *Salo OP, Laiho K, Blomqvist K és mtsai:* Papillary deposition of fibrin in iodide reactions in dermatitis herpetiformis. *Ann Clin Res.* (1970) *2*, 19-21.
  108. *Jakubowicz K, Dabrowski J, Maciejewski W:* Deposition of fibrin-like material in early lesions of dermatitis herpetiformis. *Ann Clin Res.* (1971) *3*, 34-38.
  109. *Bognár P, Görög A, Kárpáti S:* High prevalence of cryofibrinogenemia in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2016) *30*, 517-518. DOI: 10.1111/jdv.12913
  110. *Kárpáti S, Marschalkó M, Horváth A:* New clinical approach in treatment of cryofibrinogenemia – diamino-diphenyl-sulfone seems to decrease the amount of cold precipitated serum-proteins-in vitro. *J Invest Dermatol.* (1997) *109*, 463.
  111. *Cox NH, Friedmann PS:* Induction of lesions of dermatitis herpetiformis by autologous serum. *Br J Dermatol.* (1991) *124*, 69-73. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1991.tb03284.x
  112. *Alexander JO:* The treatment of dermatitis herpetiformis with heparin. *Br J Dermatol.* (1963) *75*, 289-293. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1963.tb15687.x
  113. *Tan CC, Sale JE, Brammer C és mtsai:* A rare case of dermatitis herpetiformis requiring parenteral heparin for long-term control. *Dermatology.* (1996) *192*, 185-186. DOI: 10.1159/000246356
  114. *Shah SA, Ormerod AD:* Dermatitis herpetiformis effectively treated with heparin, tetracycline and nicotinamide. *Clin Exp Dermatol.* (2000) *25*, 204-205. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2000.00615.x
  115. *Wankiewicz A, Iwan-Zietek I, Kotschy M és mtsai:* Selected parameters of fibrinolysis system in patients with dermatitis herpetiformis. *Med Sci Monit.* (2002) *8*, CR189-192.
  116. *Airola K, Vaalamo M, Reunala T és mtsai:* Enhanced expression of interstitial collagenase, stromelysin-1, and urokinase plasminogen activator in lesions of dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol.* (1995) *105*, 184-189. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12317093
  117. *Kolev ZRK:* Matrix metalloproteinases at key junctions in the pathomechanism of stroke. *Open Life Sciences.* (2011) *6*, 471-485.
  118. *Görög A, Németh K, Szabó L és mtsai:* Decreased fibrinolytic potential and morphological changes of fibrin structure in dermatitis herpetiformis. *J Dermatol Sci.* (2016) *84*, 17-23. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.07.005
  119. *Goesser MR, Lianos V, Wetter DA:* A practical approach to the diagnosis, evaluation, and management of cutaneous small-vessel vasculitis. *Am J Clin Dermatol.* (2014) *15*, 299-306. DOI: 10.1007/s40257-014-0076-6

Érkezett: 2023.01.13.

Közlésre elfogadva: 2023.01.18.