

Konsta Martiskainen ja Johanna Mandelin

Kyhmykutina – uudet näkökulmat patogeneesiin ja hoitoon

Kyhmykutina on erittäin kutiseva, suhteellisen harvinainen krooninen ihotauti, joka heikentää merkittävästi potilaiden elämänlaatua ja terveyttä. Taudille tunnusomaisia ovat kyhmymäiset, kutisevat ihomuutokset, joita tyypillisimmin esiintyy raajojen ojentajapinnoilla ja ylävartalolla. Keskeisessä osassa patogeneesissä näyttää olevan hermostollisen ja immunologisen järjestelmän säätelyhäiriö yhdistyneenä voimakkaaseen kutina-raapimiskierteeseen. Kutinan lisäksi potilaiden kuormitusta lisää kyhmykutinaan liittyvä suurentunut liitännäissairastavuus, erityisesti psykiatristen sairauksien mutta myös muiden iho- ja yleissairauksien osalta. Tautiin ei pitkään ollut olemassa virallista tai tehokasta lääkehoitoa. Vasta viime vuosina vaikean kyhmykutinan hoitoon on saatu ensimmäiset tehokkaat biologiset lääkkeet, dupilumabi ja nemolitsumabi, joiden käyttöä Suomessa kuitenkin vielä rajoittaa peruskorvattavuuden puuttuminen.

Kyhmykutina eli prurigo nodularis on krooninen kutiseva tulehduksellinen ihotauti, jolla on merkittäviä terveydellisiä ja elämänlaadullisia vaikutuksia. Oireita vaikeuttava ja ylläpitävä voimakas kutina-raapimiskierre sekä kyhmymäiset eli nodulaariset ihomuutokset ovat taudin tunnuspiirteitä. Taudista tunnistetaan myös näppyläinen (papular), lineaarinen (linear), plakkimainen (plaque) ja napamainen (umbilical) ilmentymä (1).

Krooninen eli yli kuusi viikkoa kestänyt kutina heikentää merkittävästi elämänlaatua, ja kyhmykutinaa sairastavat kokevat merkittävintä kuormitusta verrattuna muihin kroonisiin kutinatauteihin (2,3). Vaikean kutina-raapimiskierteen lisäksi kyhmykutinaan liittyy liitännäissairastavuutta, jonka merkitys ja laaja-alaisuus on vasta viime vuosina paremmin tunnistettu. Potilailla on useita psykiatrisia sekä iho- ja yleissairauksia enemmän kuin muulla väestöllä (4).

Vaikka kyhmykutina on tunnettu reilusti yli sata vuotta, lääkärikunta tunnistaa taudin silti huonosti eikä siihen ole ollut mitään spesifistä hoitoakaan. Kyhmykutinan ja kroonisen kutinan terminologian yhtenäistäminen sekä patogeneesin ja taudin parempi ymmärtäminen ovat johtaneet tietoisuuden lisääntymiseen tau-

din olemassaolosta ja uusien lääkkeiden kehittämiseen (1,5). Kahden viime vuoden aikana Euroopan lääkeviranomaiset ovat hyväksyneet ensimmäiset lääkkeet, joilla on virallinen käyttöaihe kyhmykutinaan: biologiset lääkkeet dupilumabin ja nemolitsumabin.

Epidemiologia ja riskitekijät

Arviot kyhmykutinan esiintyvyydestä vaihtelevat merkittävästi. Seitsemän 2020-luvulla tehdyn tutkimuksen perusteella esiintyvyys on 6–100/100 000 (6–12). Poikkeavuudet tuloksissa selittyvät todennäköisesti sillä, että oirekuva on vasta hiljattain tunnustettu omaksi taudikseen ja lääkäreillä on osittain vaikeuksia sen tunnistamisessa (13). Puolalaisen rekisteritutkimuksen mukaan useampi kuin yksi kolmesta potilaasta voikin alun perin olla väärin diagnosoitu (6).

Epidemiologisissa tutkimuksissa suurin osa kyhmykutinaa sairastavista on 51–65 vuoden ikäisiä ja naissukupuoli on lievästi ylliedustettuna. Ikää ja naissukupuolta voidaan pitää taudin riskitekijöinä (6–9,14). Yhdysvaltalais- tutkimuksissa afroamerikkalaiset ovat ylliedustettuina ja taudin oirekuva on heillä vaikeampi

TAULUKKO 1. Diagnoosikriteerit ja erotusdiagnoosiikka (4,13,30).

Pääkriteerit, joiden kaikkien tulee täytyä
1. Krooninen eli vähintään kuusi viikkoa kestänyt kutina
2. Ihon jatkuva raapimista, nyppimistä tai hankaamista
3. Useat kiinteät nodulaariset ihomuutokset
Erotusdiagnoosiikka
Atooppinen ekseema, lichen simplex chronicus (neurodermatiitti), lichen planus (punajäkälä)
Yleissairaudet (monet sisätaudit, lymfooma)
Hyönteisten pistokset, syyhy
Psyykkisiin tekijöihin liittyvä raapimisoire tai käyttäytymismalli
Alkava pemfigoidi, dermatitis herpetiformis (ihokeliakia), useat keratoakantomat, lichen amyloidosis, Kyrle tauti

(15,16). Monikansallisessa eurooppalaisessa tutkimuksessa ei kuitenkaan todettu yhteyttä Fitzpatrickin luokituksen, joka kuvaa ihotyypin reagointia auringon UV-säteilyyn rusketuksen ja palamisen perusteella, ja kyhmykutinan vaikeusasteen välillä (17).

Diagnoosikriteerit ja oireet

Kyhmykutinan diagnoosi on kliininen ja koostuu kolmesta pääkriteeristä (**TAULUKKO 1**). Taudille tunnusomaisia kyhmyjä voi olla yksittäisiä tai satoja, ne voivat olla läpimitaltaan millimetreistä senttimetreihin ja niiden väri voi vaihdella aina vaaleanpunaisesta ruskeaan tai mustaan (18). Tyypillisesti kyhmyt sijaitsevat symmetrisesti ihoalueilla, joita potilaan on helppo raapia. Tyypypaikat ovat ylävartalo ja raajojen ojentajalihasten puoli (**KUVA 1**) (14). Kyhmyjen ulkopuolinen ihoalue on usein tervettä, mutta siinä voi ilmetä esimerkiksi kuivuutta, pigmenttimuutoksia ihotulehduksen jälkitilana, jäkälöitymistä ja haavaumia tai arpia raapimisen seurauksena (**KUVA 2**) (13,14).

Potilaan merkittävin oire on jatkuva ja krooninen kutina. Kutina voi myös olla jaksoittaista tai kohtauksellista, ja siihen voi liittyä pistelyä tai polttelua (18). Raapiminen auttaa hetkeksi kutinaa kutinaoireeseen mutta johtaa kutinan jatkuessa voimakkaaseen kutina-raapimiskiarteeseen, joka on oleellinen osa tautia ja sen patogeneesiä.

Diagnostinen polku

Kyhmykutinaan liittyy merkittävää liitännäissairastavuutta ja tautitaakkaa, minkä takia potilaan kokonaisvaltainen terveydentilan kartoittaminen on tärkeää. Vastaanotolla arvioidaan ihomuutosten määrä ja laatu sekä kutinaoireen vaikeusaste. Lisäksi on tärkeää selvittää mahdolliset unihäiriöt, psykiatrinen kuormitus ja muut liitännäissairaudet (1,13). Erityisesti erikoissairaanhoidossa taudin vaikeusastetta ja vaikutusta elämänlaatuun voidaan arvioida ja seurata oirekyselyiden avulla (**TAULUKKO 2**).

Vaikka taudin diagnoosi on kliininen, laboratoriotutkimuksia hyödynnetään kutinan muiden mahdollisten taustasyiden ja sairauksien poissulkuun. Kroonisen kutinan takana voi olla systeeminen, dermatologinen, neurologinen, psykogeeninen, monitekijäinen tai tuntematon taustasy (1). **TAULUKOSSA 2** esitetään suositellavat laboratoriotutkimukset ja tapauskohtaisesti harkittavat lisätutkimukset.

Liitännäissairastavuus

Liitännäissairauksien lista kyhmykutinan yhteydessä on pitkä ja monimuotoinen, ja potilailta on nykytutkimuksen perusteella merkittävä riski kokonaisterveydentilan kuormitukselle. Usean liitännäissairauden osalta on toistaiseksi kuitenkin epävarmaa, ovatko ne tautiin johtavia, sen kehitykseen vaikuttavia vai taudin seurauksia. Kyhmykutinan aiheuttama kokonaisterveyden kuormitus on usein merkittävämpi kuin muiden tulehduksellisten ihotautilien, kuten atooppisen ekseeman tai psoriaasin (14).

Atooppisella alttiudella on merkittävä yhteys kyhmykutinaan, ja erään tutkimuksen mukaan jopa 46 % kyhmykutinapotilaista sairasti samanaikaisesti atooppista ekseemaa (14,18). Kyhmykutinan on todettu myös puhkeavan atopiasta sairastaville nuoremmalla iällä kuin atopiasta sairastamattomille (4). Hiljattain julkaisun rekisteriaineistoon perustuvan suomalais-tutkimuksen mukaan kolme yleisintä ihotautildiagnoosia ennen kyhmykutinadiagnoosia olivat määrittämätön dermatiitti, infektioekseema ja atooppinen ekseema (19). Kyhmykutinapotilaiden riski sairastua astmaan ja nokkosihot-

tumaan on suurempi, mikä osittain selittynee potilaiden atooppisella alttiudella (8). Psoriaasin todennäköisyyden on myös todettu olevan jopa nelinkertainen kyhmykutinapotilailla. Yksittäisissä tutkimuksissa on huomattu myös yhteyksiä pemfigoidiin, keratoakantoomiin ja lineaariseen IgA-tautiin (14,18).

Psykiatrinen kuormitus. Kyhmykutinaan liittyy merkittävää psykiatrista kuormitusta. Tanskalaisessa tutkimuksessa todettiin kyhmykutinapotilaiden ahdistus- ja masennusdiagnoosien määrä kaksin-kolminkertaiseksi verrokkiryhmään nähden (14). Suuressa yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa huomattiin, että näiden riski oli lisääntynyt myös verrattuna psoriaasia tai atooppista ihottumaa sairastaviin potilaisiin. Kyhmykutinapotilaille on lisäksi todettu kasautuvan ADHD-, syömishäiriö- ja skitsofreniadiagnoseja suhteessa ikä- ja sukupuolivakioituun kyhmykutinaa sairastamattomaan väestöotokseen (8). Uni oli vähintään kohtalaisesti häiriintynyt 43 %:lla potilaista (20).

Virusinfektioilla ja kyhmykutinalla on tutkimuksissa havaittu yhteys. Kyhmykutinapotilailla todettiin eräässä tutkimuksessa verrokkiryhmään nähden jopa 2,7-kertainen samanaikaisen HIV-diagnoosin todennäköisyys (8). Lisäksi B- ja C-hepatiiteilla on todettu olevan yhteys kyhmykutinaan (14,18).

Autoimmuunitaudit. Kyhmykutinalla on todettu yhteys myös autoimmuuni- ja autoinflamatorisiin sairauksiin. Kyhmykutinapotilailla on huomattu verrokkiryhmää suurempi samanaikaisen keliakian, tyypin 1 diabeteksen, Crohnin taudin, haavaisen paksusuolitulehduksen ja autoimmuuniperäisen kilpirauhassairauden riski (8).

Syövät ovat tärkeä kyhmykutinapotilaiden liitännäissairausryhmä. Erityisesti lymfoomilla (Hodgkinin, non-Hodgkin- ja iholymfoomat), multippelilla myeloomalla ja mahdollisesti ruuansulatuskanavan syöville on todettu yhteys kyhmykutinaan (14).

Muut. Useissa tutkimuksissa munuaisten vajaatoiminnalla on todettu olevan yhteys kyhmykutinaan, ja eräässä tutkimuksessa todettiin jopa 4,9-kertainen todennäköisyys dialyysihoidolle suhteessa verrokkiryhmään (8). Raudan-



KUVA 1. Raajojen ojentajapuolet ovat tyyppipaikkoja kyhmykutinan ihomuutoksille. Kuva: Raimo Suhonen, julkaistaan uudelleen Lääkärin tietokantojen luvalla (41).



KUVA 2. Terve iho muodostaa yläselkään taudille tyyppillisen perhos- eli butterfly-merkin, koska tätä aluetta potilaan on vaikea raapia (14). Myös päänahka, kasvot, kämmenet, genitaalialue ja jalkapohjat jäävät usein terveiksi (13). Kuva: Raimo Suhonen, julkaistaan uudelleen Lääkärin tietokantojen luvalla (42).

puuteanemialla on pienemmissä tutkimusasetelmissä huomattu merkittäväkin yhteys tautiin, mutta suuremmissa tutkimuksissa samankaltaista yhteyttä ei ole todistettu (14). Tautiin liittyy merkittävästi suurentunutta sydän- ja aivoverisuonisairastavuutta. Eräässä tutkimuksessa aivoverenkiertohäiriön ja sepelvaltimotaudin riski oli noin kaksinkertainen suhteessa

TAULUKKO 2. Suositeltavat alku- ja seurantatutkimukset (1,13,18,30).

Tutki kaikilta potilailta diagnoosivaiheessa
Täydellinen verenkuva, tulehdusarvot, verengluukoosin paasto- tai pitkäaikaisarvo, rautaparametrit, maksa- ja munuaisarvot, kilpirauhasarvot, elektrolyyttiarvot, kalsiumarvot, laktatidehydrogenaasi ja proteiini-fraktiot HIV- ja hepatiitti-infektioiden poissulku
Tapauskohtainen harkinta
IgE (atopiaepäily) Ihokudosnäytteen immunofluoresenssitutkimus, ihovasta-aineet, BP180 ja BP230 (rakkulataudin epäily) Kudosnäyte (epätyypillinen taudinkuva, reagoi huonosti hoitoon tai epäily muusta ihotaudista) Tarvittavat kuvantamistutkimukset (syöpäepäily)
Oirekuvan seurantaan tarkoitettuja kyselyjä
Ihokyselyt – Ihon kutina- ja kipu-NRS (numeric rating scale), DLQI (dermatology life quality index), PAS (prurigo activity and severity), PCT (prurigo control test) Muu seuranta – Uni-NRS, Beckin masennuskysely (BDI), GAD-7 (generalized anxiety disorder)

verrokkiryhmään ja noin puolitoistakertainen verrattuna psoriaasipotilaisiin (8,14,18).

Patogeneesi

Kyhmykutinan patogeneesi on pitkään ymmärretty huonosti. Nykytutkimuksen valossa keskeisenä tekijänä patogeneesissä on ihon reaktio voimalliseen kutina-raapimiskierteeseen yhdistyneenä hermostollisen ja immunologisen järjestelmän säätelyhäiriöihin (kuva 3) (21).

Hermostollinen patogeneesi. Aivoissa koettu jatkuva kutinatuntemus on kyhmykutinassa keskeinen. Kutina-raapimiskierre saa aikaan kaksisuuntaisen viestiketjun, jossa tieto kutinasta kulkee ihon hermosäikeistä (myeliinitupettomat C- ja myeliinitupelliset A-delta-säikeet) selkäytimen takajuureen ja lopulta somatosensoriselle aivokuorelle (22,23). Selkäytimessä välineuronit heikentävät tai vahvistavat perifeerisiä signaaleja. Kroonisessa kutinassa välineuronien kyky säädellä signaaleja tarkoituksenmukaisesti heikentyy, mikä johtaa keskushermoston herkimystymiseen (23,24). Tutkimuksissa kyhmykutinapotilailla on todettu myös perifeerisen hermoston muutoksia, ihon

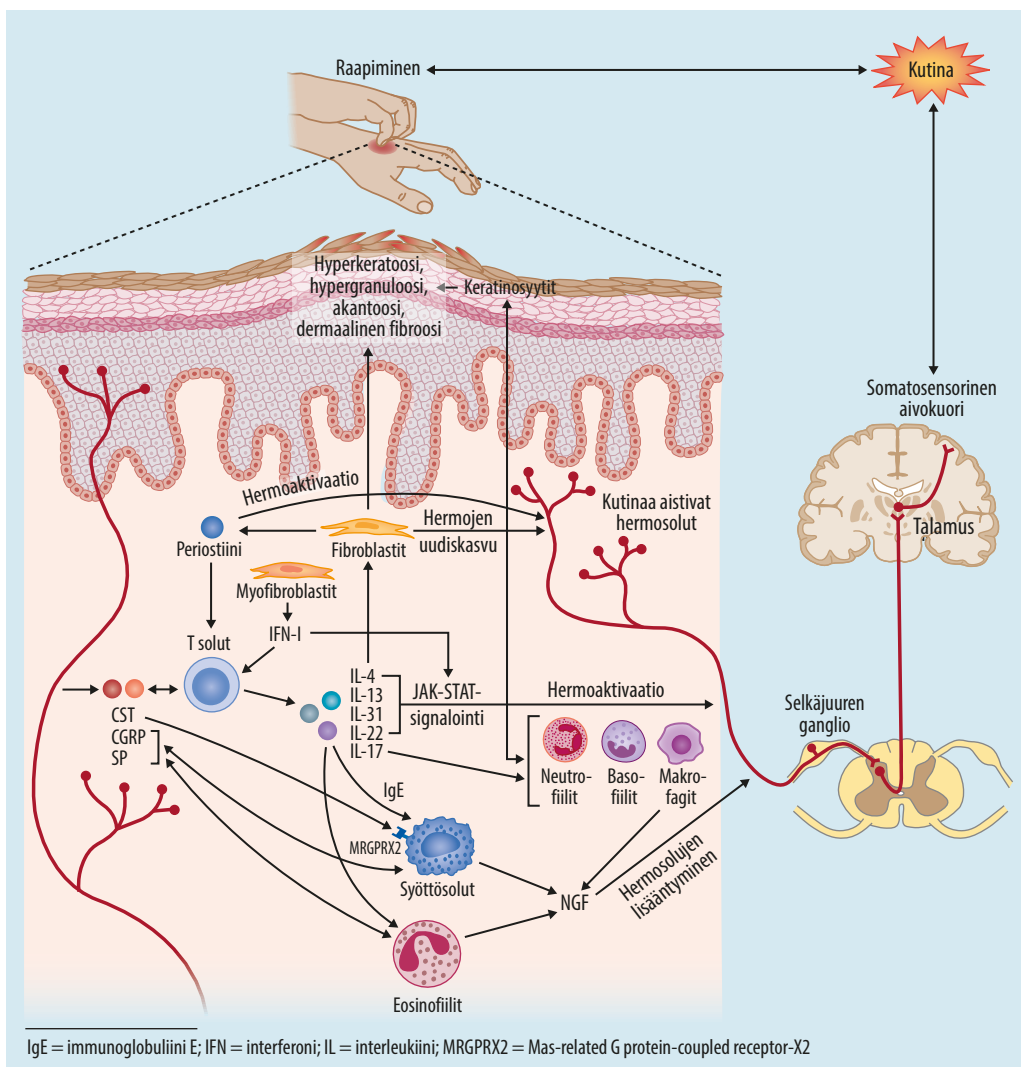
dermiksessä normaalia tiheimmin ryhmittyneitä kutinaa aistivia C-hermosyitä ja epidermiksessä neuropatian merkkejä (22).

Hermoston toimintaan vaikuttavilla erilaisilla neuropeptideillä on tärkeä osa taudin patogeneesissä. Kyhmykutinassa on todettu ihon hermosolujen erittämien syöttösolujen aktivaatiota ja eosinofiilien rekrytointia edistävien P-aineen (substanssi P) ja kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin (CGRP) suurentuneita pitoisuuksia. P-aine vaikuttaa neurokiniinireseptorin 1 (Nk1R) kautta (22). Lisäksi on havaittu syöttösolujen toimintaa säätelevien kortistatiinin (CST) ja MRGPRX2-reseptorin (Mas-related G protein-coupled receptor X2) suurentuneita pitoisuuksia (25).

Immunologinen patogeneesi. Kyhmykutinassa ihon hermosäikeiden, verisuonten, syöttösolujen, keratinosyyttien, eosinofiilien ja T-lymfosyyttien välillä tapahtuu moninaista vuorovaikutusta, mikä johtaa erilaisiin neuroplastisiin, akantoottisiin, hypervaskulaarisiin, tulehdusellisiin ja fibroottisiin muutoksiin (1). Kyhmykutinan patogeneesissä merkittävimpiä tekijöitä ovat T-lymfosyyttien ja etenkin tyypin 2 auttaja-T-solujen välittämät interleukiinit IL-4, IL-13 ja IL-31, joiden pitoisuudet ovat taudissa suurentuneet. Näillä interleukiineilla on olennainen osansa kutinan patogeneesissä, sillä ne lisäävät tulehdusta tulehdussolujen, fibroblastien ja immunoglobuliini E:n välityksellä. Kyhmykutinan patogeneesiin on myös havaittu liittyvän muiden auttaja-T-solujen (Th1, Th17 ja Th22) lisääntyntä aktiivisuutta ja määrää. Sen sijaan histamiinilla ei ole todettu merkittävää osaa kyhmykutinan patogeneesissä (22,24).

Hoidot

Kyhmykutinan hoidon tavoite on katkaista intensiivinen kutina-raapimiskierre, vähentää kutinaa ja parantaa taudin ihomuutokset (13,26). Edellisten lisäksi potilaat kokevat unenlaatuksensa parantamisen yhdeksi tärkeimmistä tavoitteista (27). Ennen biologisten lääkkeiden tuloa markkinoille tautiin ei ollut tarjolla virallista lääkahoitoa ja hoitokäytännöt olivat vakiintumattomia (13). Nykyään on saatavilla euroop-



KUVA 3. Kyhmykutinan ja kutinan patogeneesi. Kutinaoire muodostaa noidankehän, johon liittyy immunologinen ja hermostollinen osuus. Kutinaa aistivat hermosolut vapauttavat kortistatiini (CST)-, kalsitoniinigeeniin liittyviä peptidi (CGRP)- ja substanssi P (P-aine, SP) -välittäjäaineita, jotka aktivoivat T-soluja, syöttösoluja ja eosinofiileja. Syöttösolut ja eosinofiilit erittävät hermokasvutekijää (NGF), joka aktivoi yhä lisää hermosoluja. T-solujen vapauttamat sytokiinit aktivoivat puolestaan hermosoluja, fibroblasteja ja tulehdussoluja JAK-STAT-signaalireitin kautta. Fibroblastit tuottavat periostiinia, joka aktivoi kutinaa aistivia hermosoluja ja T-soluja. Syöttösolut ja eosinofiilit erittävät useita muitakin tulehdusta ja kutinaoiretta edistäviä välittäjäaineita.

palainen, yhdysvaltalainen ja kansainvälinen hoitosuositus, mutta ei suomalaista hoitosuositusta (1,13,28).

TAULUKKON 3 on koottu ajankohtainen lääkehoito. Eurooppalaisessa kyselytutkimuksessa vuosina 2017–2019 jopa 60 % potilaista oli tyytymättömiä hoitoonsa. Useimmiten kokeiltuja hoitoja olivat perusvoiteet (85 %), paikalliset glukokortikoidit (58 %), antihistamiinit (55 %), valohoidot (42 %), systeemiset

immuunisalpaajat (23 %), masennuslääkkeet (22 %) ja gabapentinit (17 %) (27). Puolella potilaista on tunnistettavissa jokin kyhmykutinan kehittymiseen vaikuttava etiologinen taustatekijä. Kutinaan johtavan mahdollisen etiologisen taustatekijän hoitamisesta suositellaan, vaikka tutkimusnäyttö pitkäaikaishoidon tuloksista uupuu (1).

Kyhmykutinaan määrätään usein antihistamiinihoitoja (29). Taudin kutina ei ole kuiten-

Ydinasiat

- ▶ Kyhmykutina on heikosti tunnistettu sekä ymmärretty terveyttä ja elämänlaatua merkittävästi heikentävä ihosairaus.
- ▶ Diagnoosi on kliininen, mutta laboratoriotutkimuksia hyödynnetään liitännäissairastavuuden ja etiologisten tekijöiden tunnistamiseksi.
- ▶ Dupilumabi ja nemolitsumabi ovat tehokkaita ja turvallisia vaikeaoireisen kyhmykutinan hoitoon.

TAULUKKO 3. Ajankohtainen kyhmykutinan lääkehoito. Hoito voidaan aloittaa kliinikon arvion perusteella miltä tahansa taulukon portaalta, ja hoitovasteen mukaan edetään tarvittaessa ylös- tai alaspäin. Taulukko pohjautuu yhdysvaltalaisen ja kansainvälisten asiantuntijoiden laatimiin hoitotaulukoihin (1,13). Se on muotoiltu vastaamaan HUS:n Iho- ja allergiasairaalan hoitokäytäntöjä.

Immunologisesti vaikuttavat lääkkeet	Neuraalisesti vaikuttavat lääkkeet
Ensimmäinen linja	
Paikalliset glukokortikoidit Glukokortikoidiliuos + peittohoito Kalsineuriinin estäjät Intralesionaaliset glukokortikoidit Kalsipotriolivoide	Topikaalinen kapsisiini
Toinen linja	
KK-UVB tai kylpy-PUVA Metotreksaatti Siklosporiini Atsatiopriini tai mykofenolaatti	Gabapentinoidit Masennuslääkkeet (SNRI, SSRI, TCA)
Kolmas linja	
Dupilumabi ¹ Nemolitsumabi ¹	Naltreksoni Talidomidi
Neljäs linja	
JAK:n estäjät ²	–

¹Virallinen käyttöaihe kyhmykutinan hoitoon, mutta ei vielä peruskorvattavuutta

²Ei vielä käyttöaihetta kyhmykutinan hoitoon. Voidaan käyttää, jos samanaikaisesti vaikea atooppinen ekseema.

JAK = januskinaasi; KK-UVB = kapeakaistainen UVB-valohoito; PUVA = psoraleni + UVA; SNRI = serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä; SSRI = selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä; TCA = trisyklinen masennuslääke

kaan histamiinivälitteistä, joten antihistamiinien teho on huono. Kansainvälisen asiantuntijajaneelin mukaan antihistamiineja voidaan silti käyttää pitkäaikaishoidossa osana hoitokokonaisuutta (1).

Hoitona voidaan käyttää myös raapimista vähentäviä terapiamuotoja, esimerkiksi kognitiivista käyttäytymisterapiaa (1). Ihoa ärsyttävien tekijöiden minimointi (liiallinen ihon pesu, kuivattavat pesuaineet) sekä stressitekijöiden tunnistaminen ja mahdollisuuksien mukaan niiden vähentäminen ovat myös tärkeä osa kokonaisvaltaista hoitoa (23,30).

Paikallishoidot. Glukokortikoidivoiteet ovat tärkeä osa kyhmykutinan paikallishoitoa. Usein vartalon ja raajojen alueelle tarvitaan vahvaa tai erittäin vahvaa glukokortikoidivoitetta useamman viikon tai jopa kuukauden mittaisina jaksoina. Hoitajaksojen välissä tulisi pitää riittävän pitkiä taukoja haittavaikutusten minimoimiseksi. Tarvittaessa hoitajaksojen välissä voidaan käyttää ylläpitohoitona glukokortikoidivoiteita kahdesti viikossa oireiden hallinnassa pitämiseksi. Vaikeammissa tapauksissa voidaan myös käyttää vahvaa tai erittäin vahvaa glukokortikoidiliuosta hydrokolloidisidoksella toteutettavan peittohoidon alla, mikä hoidon tehostamisen lisäksi estää raapimista (31). Paikalliset kalsineuriinin estäjät, kuten takrolimuusivoide, ovat varsin turvallisia pitkäaikaisessakin käytössä (28). Niiden teho jää kyhmykutinan hoidossa kuitenkin usein riittämättömäksi.

Perusvoiteita voidaan käyttää osana kyhmykutinan kokonaisuhoitoa (1). Mentoli- tai sinkkipohjaiset voiteet voivat auttaa ihon kutinaan (28). Paikallisesti D-vitamiini (kalsitrioli) ja sen johdos (kalsipotrioli) vähentävät ihon keratinosyyttien solunjakautumista. Myös näitä voidaan kokeilla kyhmykutinan hoidossa (30,32).

Hoitoon perehtynyt lääkäri voi kokeilla jäädytys- eli kryohoitoa yksittäisiin kyhmykutinamuutoksiin yksinään tai yhdistettynä glukokortikoidipistoksiin, vaikka vakuuttava tutkimusnäyttö näiden hoitojen tehosta puuttuu (1,13). Myös valohoitoja, kuten PUVA:ta sekä kapea- ja laajakaistaista UVB-valohoitoa, käytetään kyhmykutinan hoidossa (1,28). Pienemmissä

tutkimuksissa valohoidoista on saatu myönteisiä hoitotuloksia, mutta suurempia tutkimuksia ei ole saatavilla (1,33,34). Valohoidon hyväkin vastetta seuraa usein oireiden uusiutuminen (35,36).

Systeemihoidot. Metotreksaattia ja siklosporiinia käytetään kyhmykutinan hoidossa, vaikkei niillä ole siihen virallista käyttöaihetta (13,21). Kahdessa pienessä tutkimuksessa metotreksaatti helpotti merkittävästi taudin oireita (1). Metotreksaatilla on suotuisampi haittavaikutusprofiili kuin siklosporiinilla, ja siksi sitä pidetään ensilinjan immunosuppressiivisena vaihtoehtona (21).

Gabapentinoidit vähentävät kutinaa estämällä selkäytimen takajuuren kalsiumkanavia. Usein hoidossa tarvitaan suuria annoksia, jotka johtavat haittavaikutuksiin. Sedaatio on merkittävin syy hoidon lopettamiseen (4,21). Talidomidi on myös tautiin käytetty lääke, mutta sen vaikean haittavaikutusprofiilin vuoksi käyttöä kannattaa harkita lähinnä erittäin hankalahoitoisissa tapauksissa (1,21). Myös mielialälääkkeillä (paroksetiini, fluvoksamiini, duloksetiini ja amitriptyliini) on todettu kutinaoiretta enintään kohtalaisesti helpottava teho (21). Naltreksonin on todettu yksittäisissä tapausarjoissa tehoavan myös kyhmykutinan hoidossa (4).

Biologiset monoklonaliset vasta-aineet, dupilumabi ja nemolitsumabi, ovat ensimmäiset viralliset läkehoidot kyhmykutinaan ja teholtaan käänteentekeviä taudin hoidossa. Euroopassa dupilumabi on hyväksytty kyhmykutinan hoitoon huhtikuussa 2023 ja nemolitsumabi helmikuussa 2025.

Dupilumabi estää IL-4-alfa-reseptorin toimintaa, mikä johtaa IL-4- ja IL-13-proteiinien signaloinnin estoon. Nämä tyypin 2 tulehduksenvälittäjäaineet ovat keskeisiä taudin patogeneesissä (22,37). Kahteen kolmannen vaiheen tutkimukseen valituilla oli vähintään vaikea taudinkuva niin ihomuutosten kuin kutinaoireenkin osalta. Tutkimuksissa saavutettiin kaikki asetetut tavoitteet, ja sekä kutina että ihomuutokset vähenivät merkittävästi lumelääkkeen käyttöön verrattuna. Dupilumabin ei todettu aiheuttavan haittavaikutuksia, jotka olisivat johtaneet lääkityksen keskeyttämiseen (37).

Nemolitsumabi on IL-31-reseptori-alfa-antagonisti. Kyhmykutinaan liittyy normaalia suurempia IL-31-pitoisuuksia (22). Nemolitsumabi vähentää taudin patogeneesille olennaisia Th2- ja Th17-solujen viestinvälitysketjuja (38). Kahdessa 16–24 viikkoa kestäneessä kolmannen vaiheen tutkimuksessa nemolitsumabi vähensi merkittävästi sekä kutinaoiretta että kyhmykutinan aiheuttamia iho-oireita verrattuna lumelääkkeeseen. Yleisimpinä haittavaikutuksina todettiin lievää tai keskivaikeaa atoopista ekseemaa ja päänsärkyä (39,40).

Lopuksi

Ymmärrys kyhmykutinan moninaisuudesta ja patogeneesistä on vielä puutteellista ja vaatii lisätutkimusta. Tehokkaat biologiset läkehoidot ovat tuoneet kauan odotettua helpotusta vaikeaoireisten potilaiden hoitoon. ■

KONSTA MARTISKAINEN, LL, väitöskirjatutkija
Helsingin yliopisto, ihotaudit

JOHANNA MANDELIN, LT, Ihotautilien ja allergologian erikoislääkäri, kliininen opettaja
HUS, Iho- ja allergiasairaala
Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Konsta Martiskainen: Ei sidonnaisuuksia

Johanna Mandelin: Apuraha (CRST Oy), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Almirall, Biocryst, Boehringer, CSL Behring, Filha ry, Leo Pharma, Lilly, Medac, Novartis, Orion, Otsuka, Perrigo, Pfizer, Sanofi, Takeda, UCB Pharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Amgen), luottamustoimet (ETFAD (European Task Force on Atopic Dermatitis), hallituksen jäsen; Suomen Allergologien ja immunologiyhdistyksen (SAIY), hallituksen varapuheenjohtaja), hankkeet (Atooppisen ekseeman Käypä hoito -työryhmä), muut sidonnaisuudet (kliiniset lääke- ja rekisteritutkimukset: Sanofi, Amgen)

KIRJALLISUUTTA

1. Ständer S, Pereira MP, Berger T, ym. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch* 2020;5:e42.
2. Whang KA, Khanna R, Williams KA, ym. Health-related QOL and economic burden of chronic pruritus. *J Invest Dermatol* 2021;141:754–60.
3. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, ym. Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on assessment of severity and burden of pruritus (PruNet) cross-sectional trial. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:457–63.
4. Frølund AS, Wiis MAK, Abdallah HB, ym. Non-atopic chronic nodular prurigo (prurigo nodularis hyde): a systematic review of best-evidenced treatment options. *Dermatology* 2022;238:950–60.
5. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, ym. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:1059–65.
6. Ryzek A, Reich A. Prevalence of prurigo nodularis in Poland. *Acta Derm Venereol* 2020;100:5773.
7. Ständer S, Ketz M, Kossack N, ym. Epidemiology of prurigo nodularis compared with psoriasis in germany: a claims database analysis. *Acta Derm Venereol* 2020;100:5903.
8. Huang AH, Canner JK, Khanna R, ym. Real-world prevalence of prurigo nodularis and burden of associated diseases. *J Invest Dermatol* 2020;140:480–3.
9. Ständer S, Augustin M, Berger T, ym. Prevalence of prurigo nodularis in the United States of America: a retrospective database analysis. *JAAD Int* 2021;2:28–30.
10. Misery L, Brenaut E, Torretton E, ym. Prevalence and management of chronic nodular prurigo (CNPG) in Brittany (France): estimation by matching two databases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:602–4.
11. Morgan CL, Thomas M, Ständer S, ym. Epidemiology of prurigo nodularis in England: a retrospective database analysis. *Br J Dermatol* 2022;187:188–95.
12. Augustin M, Garbe C, Hagenström K, ym. Prevalence, incidence and presence of comorbidities in patients with prurigo and pruritus in Germany: a population-based claims data analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:2270–6.
13. Elmariah S, Kim B, Berger T, ym. Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: United States expert panel consensus. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:747–60.
14. Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis: epidemiology and clinical features. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1559–65.
15. Boozalis E, Tang O, Patel S, ym. Ethnic differences and comorbidities of 909 prurigo nodularis patients. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:714–9.
16. Sutaria N, Adawi W, Brown I, ym. Racial disparities in mortality among patients with prurigo nodularis: a multi-center cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2022;86:487–90.
17. Pereira MP, Zeidler C, Ständer S. Clinical characteristics of chronic nodular prurigo are independent of Fitzpatrick skin type: a European prospective cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:225–7.
18. Kwon CD, Khanna R, Williams KA, ym. Diagnostic workup and evaluation of patients with prurigo nodularis. *Medicines (Basel)* 2019;6:97.
19. Laura Huilaja, Jokelainen J, Sinikumpu SP. Prurigo nodularis and associated dermatological conditions in Finland from 1995 to 2022. *Br J Dermatol* 2026;194:156–8.
20. Pereira MP, Hoffmann V, Weisshaar E, ym. Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2373–83.
21. Williams KA, Huang AH, Belzberg M, ym. Prurigo nodularis: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1567–75.
22. Liao V, Cornman HL, Ma E, ym. Prurigo nodularis: new insights into pathogenesis and novel therapeutics. *Br J Dermatol* 2024;190:798–810.
23. Zeidler C, Raap U, Witte F, ym. Clinical aspects and management of chronic itch. *J Allergy Clin Immunol* 2023;152:1–10.
24. Misery L. Chronic prurigo. *Br J Dermatol* 2022;187:464–71.
25. Kolkhir P, Pyatilova P, Ashry T, ym. Mast cells, cortistatin, and its receptor, MRGPRX2, are linked to the pathogenesis of chronic prurigo. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:1998–2009.
26. Kwatra SG. Breaking the itch-scratch cycle in prurigo nodularis. *N Engl J Med* 2020;382:757–8.
27. Pereira MP, Zeidler C, Wallengren J, ym. Chronic nodular prurigo: a European cross-sectional study of patient perspectives on therapeutic goals and satisfaction. *Acta Derm Venereol* 2021;101:adv00403.
28. Weisshaar E, Szepletowski JC, Dalgard FJ, ym. European S2k guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2019;99:469–506.
29. Pereira MP, Basta S, Moore J, ym. Prurigo nodularis: a physician survey to evaluate current perceptions of its classification, clinical experience and unmet need. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:2224–9.
30. Salava A, Väkevää L, Remitz A. Ihotautilääkärin käsikirja. Helsinki: Novartis Finland 2024.
31. Saraceno R, Chiricozzi A, Nistic SP, ym. An occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1% for the treatment of prurigo nodularis. *J Dermatolog Treat* 2010;21:363–6.
32. Wat H, Dytoc M. Off-label uses of topical vitamin D in dermatology: a systematic review. *J Cutan Med Surg* 2014;18:91–108.
33. Bruni E, Caccialanza M, Piccinno R. Phototherapy of generalized prurigo nodularis. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:549–50.
34. Rombold S, Lobisch K, Katzer K, ym. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24:19–23.
35. Arrieta A, Jaka A, del Alcázar E, ym. Phototherapy for prurigo nodularis: our experience and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021;112:339–44.
36. Ranpariya M, Zaino ML, McCampbell LE, ym. Non-systemic medication for the treatment of prurigo nodularis: a systematic review. *J Cutan Med Surg* 2024;28:173–7.
37. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, ym. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat Med* 2023;29:1180–90.
38. Tsoi LC, Hacini-Rachinel F, Fogel P, ym. Transcriptomic characterization of prurigo nodularis and the therapeutic response to nemolizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:1329–39.
39. Kwatra SG, Yosipovitch G, Legat FJ, ym. Phase 3 trial of nemolizumab in patients with prurigo nodularis. *N Engl J Med* 2023;389:1579–89.
40. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, ym. Efficacy and safety of nemolizumab in patients with moderate to severe prurigo nodularis. *JAMA Dermatol* 2025;161:147–56.
41. Suhonen R, Cajanus S. Kyhmykutina käsivarsissa. Lääkärin tietokantojen kuvatiotokanta. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 11.12.2008. <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ima02055?toc=1870>.
42. Suhonen R. Prurigo nodularis (raapimisen provosoima) selässä. Lääkärin tietokantojen kuvatiotokanta. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 1.1.2000. <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ima00193?toc=1870.bc>.