

## Kasvojen asymmetriaan vaikuttavat tekijät ja oireyhtymät

Emmy Summanen  
Syventävät opinnot  
Hammaslääketieteen tutkinto-ohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Oulun yliopisto  
2022  
Ohjaaja Tuomo Heikkinen

## Tiivistelmä

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Hammaslääketieteen koulutusohjelma

Summanen, Emmy Kasvojen asymmetriaan vaikuttavat tekijät ja oireyhtymät

Syventävien opintojen kirjallisuuskatsaus: 26 sivua

---

Ihmisen rakenne muodostuu sikiöaikana siten, että ulkoisesti keho vaikuttaa oikean ja vasemman puolen suhteen samanlaiselta eli symmetriseltä. Asymmetriaa esiintyy kuitenkin varsinkin sisäelimissä ja muuallakin elimistön alueella piilotettuna, ulkoisesti esiintyvä asymmetria on yleensä lievää eikä tule esille kuin tarkemman tarkastelun ja mittausten yhteydessä. Pään alueella asymmetristä kehitystä on havaittu aivoissa ja kasvojen alueella ja tällöin puhutaan usein direktionaalista eli geenien ohjaamasta toispuoleisesta kehityksestä, jolloin systemaattisesti toinen puoli kehittyy aikaisemmin ja enemmän. Funktion tullessa mukaan alkaa asymmetrian kehitykseen vaikuttaa ympäristötekijöitä, joiden katsotaan olevan fluktoivan asymmetrian kehittymisen taustalla. Nämä tekijät vaikuttavat myöhemmin neuraalikudoksen, luuston ja pehmytkudoksen symmetrian ja asymmetrian normaaliin kehitykseen. Hampaiston asymmetria on yleensä aina luonteeltaan fluktuoivaa ja se jätetään tämän kirjallisuuskatsauksen ulkopuolelle.

Asymmetriaan vaikuttavat geenit alkavat vaikuttaa jo alkiolevyn kehityksen aikana ja edelleen kun bilaminaarinen alkiolevy muuttuu trilaminaariseksi. Alkion pintaa ja Hensenin silmun aluetta peittävien värekarvojen liike ohjaa kasvutekijöitä sikiön vasemmalle puolelle. Kasvutekijöiden indusoima alue vaihtelee eri yksilöiden välillä.

Symmetriaan vaikuttavia sikiöaikaisia kiduskaarten kehityshäiriöitä ovat hemifakiaalinen hypertrofia ja hemifakiaalinen mikrosomia, jotka mahdollisesti liittyvät neural crestin solujen jakautumisen häiriöihin. Monet alkio- ja sikiöaikaiset kehityshäiriöt vaikuttavat osteoblasteihin tai/ja osteoklasteihin aiheuttaen kallon luiden suturoiden luutumisen häiriöitä.

Lapsuudessa kasvojen asymmetriaan vaikuttavia tekijöitä sekä pre- ja postnataalisella kaudella aiheuttaa ennenaikainen tai viivästynyt kallon luutuminen. Aivojen kasvun vaatiessa tilaa, voi syntyä kallon muotoon erilaisia poikkeavuuksia, jotka toispuolisena saattavat johtaa pään ja kasvojen alueen asymmetrioihin. Kallon vinous voi kuitenkin korjautua itsestään kasvun myötä.

Lapsuudessa asymmetriaan vaikuttavia tekijöitä voivat olla myös reuma ja syöpä. Kasvojen asymmetrisyys voi myös olla toiminnallisten tekijöiden alkuperää ja toiminnallinen asymmetria voi jopa korjata rakenteellista asymmetriaa kompensatio-ilmionä. Traumaperäinen asymmetrisyys on läsnä koko ihmisen elämän ajan. Aikuisten

kudoksiin on ympäristö, kehitys- ja toiminnalliset prosessit ehtineet vaikuttamaan kumulatiivisesti.

Avainsanat: facial asymmetry, craniofacial asymmetry, facial symmetry, craniofacial morphogenesis, development

## SISÄLLYSLUETTELO

Tiivistelmä .....	2
1 JOHDANTO.....	6
2 SIKIÖN KEHITYS .....	8
2.1 Embryonaalinen periodi.....	8
2.1.1 Blastogeneesi .....	8
2.1.2 Organogeneesi .....	9
2.1.3 Fetogeneesi .....	10
2.2 Fetaalinen periodi .....	10
3 ALKIO- JA SIKIÖAIKAISET KEHITYSHÄIRIÖT .....	11
3.1 Hemifakiaalinen hypertrofia .....	11
3.2 Hemifakiaalinen mikrosomia.....	11
3.3 Oireyhtymiä .....	12
3.3.1 Holoprosencephalia .....	12
3.3.2 Kraniosynostoosi .....	12
3.3.3 Apert.....	13
3.3.4 Pfeiffer.....	13
3.3.5 Crouzon .....	13
3.3.6 Boston type .....	14
3.3.7 Saethre- Chotzen.....	14
3.3.8 Kleidokraniaalinen dysplasia .....	14
3.3.9 Oligodontia.....	15
3.3.10 Suulakihalkio .....	15
3.3.11 Hypohidroottinen ektodermaalinen dysplasia.....	16
4 LAPSUUDESSA ASYMMETRIAAN VAIKUTTAVAT TEKIJÄT JA OIREYHTYMÄT .....	17
4.1 Postnataalinen aika .....	17
4.2 Kallon epämuodostuma .....	17
4.2.1 Venekallo.....	18
4.2.2 Metooppinen synostoosi ja trigonokefalia .....	18
4.2.3 Posteriorinen plagiokefalia ilman synostoosia ja takaraivon synostoosin kanssa ...	19
4.2.4 Posteriorinen plagiokefalia ja takaraivosauaman synostoosi.....	19
4.2.5 Anteriorinen plagiokefalia ja koronaalisauman ennenaikainen luutuminen.....	19
5 POHDINTA .....	20

LÄHDELUETTELO .....	23
---------------------	----

## 1 JOHDANTO

Kasvojen epäsymmetrisyys voi kehittyä alkio- ja sikiöaikana, lapsuudessa tai aikuisässä. Asymmetriaa esiintyy yleisesti piilotettuna, mutta se on geeneissä kuitenkin vahvasti edustettuna ja voi ilmentyä kasvojen asymmetriana. (Pirttiniemi 1998) Symmetrialla tässä yhteydessä tarkoitetaan homologisten elementtien muovautumista rakenteiden väliseksi peilikuvaksi vasemman ja oikean puolen välillä (Thiesen ym. 2015). Ihmisen morfogeneesille on tyypillistä vasemman ja oikean puolen symmetria, mutta normaaliin kehitykseen kuuluu asymmetrian ilmenemistä (Katsube ym. 2019). Ulkoiset signaalit voivat muovata eri kehitysreittejä ja johtaa sitä kautta erilaisiin fenotyyppeihin (Leung ym. 2017). Fenotyypinen plastisuus tarkoittaa yksittäisten genotyyppien kykyä tuottaa erilaisia fenotyyppejä ympäristöolosuhteille altistuessa (Thiesen ym. 2015).

Sikiön kehitystä säätelee perimä yhdessä ympäristön vuorovaikutuksen kanssa. Determinaatio vaikuttaa säätelygeenien ja rakennegeenien ilmenemiseen sikiökehityksen eri vaiheissa. Determinaation ansiosta osa säätelygeeneistä aktivoituu ja osa ei. Samat signaaliverkoston geenit voivat ohjata eri elinten ja kudosten kehitystä. Geenien kronologista aktiivisuutta säätelevät transkriptiofaktorit. Transkriptiofaktoreja on kraniofakiaalisia ja AP-mallintavia eli niin sanottuja homeoottisia (HOX-)geenejä. (Sariola ym. 2015)

Selkärankaisilla asymmetria voi olla direktionaalista tai fluktuoivaa. Direktionaalinen asymmetria on geneettistä, kun taas fluktuoiva asymmetria aiheutuu ympäristön stressin vaikutuksesta. Direktionaalista asymmetriaa havaitaan kehittyneemmillä eläimillä yleisesti sisäelimissä. Useilla lajeilla voidaan havaita direktionaalista asymmetriaa myös ulkoisesti riippuen ympäristön vaatimuksista. (Heikkinen 2019) Direktionaalinen asymmetria ilmenee johdonmukaisena erona oikean ja vasemman puolen välillä. Direktionaalista asymmetriaa esiintyy ihmisellä erilaisissa kehityshäiriöissä. Direktionaalista kehityshäiriötä esiintyy esimerkiksi huuli-suulakihalkiossa useammin vasemmalla puolella ja hampaistossa vasen puoli on hieman suurempi. Etiologia on kiistanalainen. Luun kasvussa määräävässä asemassa funktionaalinen lateraalisuus voi olla määräävässä asemassa ja luun kasvuun vaikuttavat toiminnalliset tekijät. Toispuoleinen retrognatia on yleisempää kuin toispuoleinen prognatia. (Katsube ym. 2019) Alaleuassa voi ilmetä kranio-alueen asymmetriaa. Sikiönäytteissä kuitenkin ei havaita vielä direktionaalisen tai fluktoivan asymmetrian vaikutuksia. (Katsube ym. 2019) Fluktuoiva asymmetria aiheutuu esimerkiksi ympäristön aiheuttaman stressin seurauksena kehityksen aikana, jolloin poikkeavuutta alkaa esiintymään satunnaisesti vaihdellen molemmilla puolilla kehoa lajin eri yksilöillä. (Van Valen 1962) On tutkittu myös hermo-välitteisten kasvutekijöiden vaikutusta asymmetrian kehityksessä. (Kjær 2009) NSY-5 proteiini koordinoi vasemman ja oikean puolen asymmetrisyyden kehittymistä alkion hermostossa eleganssimadossa (*Caenorhabditis elegans*). NSY-5 tarvitaan vasemman ja AWC hermosoluja oikean asymmetristen geeniekspressiomallien muodostamiseksi embyronaalaisella periodilla. Kahden AWC-hermosolun asymmetriseen erilaistumiseen tarvitaan vierekkäisten neuronien ohimenevä NSY-5-riippuvainen liitos alkiossa. Kehittyvät neuronit yhdistyvät toisiinsa rakoliitoksiin, jotka häviävät myöhemmin kasvun myötä. Ensimmäiset havaittavissa olevat asymmetriat syntyvät rakoliitosten avulla, joka on havaittavissa vasemman ja oikean puolen välillä esiintyvänä asymmetrisyytenä. (Chuang ym. 2007)

Hampaistossa tai hammaskaarella ei ole havaittu olevan systemaattista oikean ja vasemman symmetrian eroa. Hampaiston bilateraalisten erojen uskotaan johtuvan satunnaisesti

määräytyvästä asymmetriasta. Toisaalta satunnaisesta hampaiston asymmetriasta on esitetty myös, että se olisi direktionaalista. (Pirilä-Parkkinen ym. 2001) (Pertti Pirttiniemi 1994)

## 2 SIKIÖN KEHITYS

Sikiön kehitys kestää noin 38 viikkoa. Sikiön kehitys voidaan jakaa blastogeneesiin, organogeneesiin ja fetogeneesiin. (Sariola ym. 2015) Prenataalinen kausi voidaan jakaa embryonaaliseen ja fetaaliseen kauteen. Embryonaalinen kausi käsittää kaksitoista ensimmäistä kuukautta hedelmöityksestä ja sitä seuraa fetaalinen kausi, joka kestää raskauden loppuun. (Heikkinen 2019)

### 2.1 Embryonaalinen periodi

#### 2.1.1 Blastogeneesi

Embryonaalisella kaudella alkio kiinnittyy kohdun seinämään ensimmäisen viikon aikana (Heikkinen 2019). Blastogeneesin aikana solukon jakautuminen muodostaa blastokystin, joka kiinnittyy kohdun seinämään (Sariola ym 2015). Embryonaalisella kaudella sukusolut kehittyvät sekä solulinjat muodostuvat blastogeneesin aikana. Bilaminaarisen alkiolevyn kehitys alkaa jo noin 10 vuorokauden kuluttua hedelmöityksestä. Sikiölle alkaa muotoutua oikea ja vasen puoli. Embryonaalisella kaudella noin kolmen viikon kohdalla alkeisjuoste ja Hensenin silmu kehittyvät. (Heikkinen 2019) Blastogeneesi päättyy hermostoputken sulkeutumiseen (Sariola ym. 2015).

Asymmetriaan vaikuttavat geenit alkavat vaikuttaa jo alkiolevyn kehityksen aikana ja edelleen kun bilaminaarinen alkiolevy muuttuu trilaminaariseksi. Ihmisen perusasymmetria on keskiruumissa sisäelimeissä säännönmukaista, mutta saattaa esiintyä myös ulkokuoressa. Perusasymmetriaa esiintyy myös neuraalikudoksessa. (Heikkinen 2019) Raajasilmussa esiintyy kolme signaalikeskusta: polarisoivan aktiivisuuden alue, apikaalinen ektodermiharjanne ja anteriorinen alue. Värekarvojen ohjaamat kasvutekijät SHH:t (Sonic Hedgehog) kuuluvat polarisoivan aktiivisuuden alueelle. Cilium on selkärangaisilla solun pinnan primäärinen värekarva, jonka motorinen yksikkö ja vispaava liike on tärkeä osa viestintää. Primaarisesti värekarvassa Hedgehogen aikaansaamat signaalit saavat aikaan proteiinien muutokset. SHH on viestimolekyyli, joka säätelee hermostoputken kaavoittumista selkä-vatsasuunnassa ja sen reseptorimolekyyli sijaitsevat primaarisessa värekarvassa. (Sariola ym. 2015) Värekarvojen ohjaamat kasvutekijät (SHH) saavat aikaan hermostoputken kehityksen aikana vasemman puolen kehityksen ennen oikeaa puolta. (Heikkinen 2019)

Kehittynyt alkiolevy on ohuen nukkamaisen karvoituksen peitossa, jonka sisäisen filamentaation motorinen toiminta aiheuttaa värekarvaliikkeen. Värekarvojen liikehdintä on vispaavaa ja pyörivää. Pyörivä liike aiheutuu yhden aminohapon virheestä (leusiini). Hensenin silmun alueen kasvutekijät joutuvat värekarvojen vispaavan liikkeen takia vasemmalle puolelle alkioita, jolloin kasvutekijöille herkäät reseptorit virittyvät alkion pinnalla riippuen pinnanmuodosta ja kasvutekijävirran voimakkuudesta. Reseptorit herkistyvät kasvumekanismiin vaikuttaville aineille, esimerkiksi hormoneille, jotka myöhemmin kasvun ja kehityksen myötä laukaisevat kasvun kyseisellä alueella. Alueellinen kasvutekijöiden määräytyminen alkiovaiheessa määrittelee myöhemmin asymmetrisen kasvun sekä kehityksen rajat. (Heikkinen 2019) (Van Valen 1962)



## 2.1.2 Organogeneesi

Organogeneesi alkaa neljännellä sikiöviikolla ja kestää yhdeksänteen viikkoon asti.

Organogeenin aikana suurin osa elimistä erilaistuvat. (Sariola ym. 2015) Uskotaan, että geenit ohjaavat sisäelinten asymmetrian kehitystä (Heikkinen 2019). Organogeneesi aikana sikiö on herkkä ympäristötekijöille, jolloin voi kehittyä vaikeita epämuodostumia (Sariola ym. 2015).

Kiduskaaret muodostuvat kaikkien alkiokerrosten soluista ja kehittyvät alkion etusuolen ympärille. Kiduskaaret ovat pään ja kaulan jaokkeellisia rakenteita, jotka erottuvat toisen ja viidennen viikon välillä. (Sariola ym. 2015)

Aivojen kautta tapahtuva motorinen säätely tapahtuu ristikkäin. Vasen aivojen puoli ohjaa oikeaa puolta ja oikea aivojen puoli vasenta puolta. Yleisesti voidaan todeta, että vasen puoli on dominoivampi kuin oikea. Tämän vuoksi esimerkiksi aivojen vasen puoli on hieman kookkaampi kuin oikea. Keskiruumiin asymmetria voidaan havaita suolen kiertäessä vasemmalta oikealle ja sydän asettuu kehityksessä vasemmalle. Asymmetrian poikkeavaa muotoa esiintyy situs invertus, jossa värekarvojen puute aiheuttaa elinten kehityksen peilikuvana normaalista poikkeavalle puolelle. Myöhempään kasvuun vaikuttaa myös toiminta, jonka seurauksena rakenteellinen asymmetria voi muuttua. (Pirttiniemi 1998)

Klassisen toiminnallisen toispuoleisuuden geneettisen selitysmallin mukaan noin 80 % ihmisillä RS+ geeni ohjaa toimintojen kehitystä oikealle puolelle kahden- kolmen vuoden iässä. (Beaton ym. 2020) RS- geeni aiheuttaa toimintojen siirtymistä vasemmalle.

Hiirillä vasemman ja oikean puolen asymmetriaa aiheuttaa Hensenin silmun vasemman puolen rikastuminen  $Ca^{2+}$ -ioneilla. A-vitamiinin puutos ja käänteinen  $Ca^{2+}$ -ionien suuntaus Hensenin silmussa aiheuttaa viiriäisillä situs invertuksen. Linnuilla asymmetriaa aiheuttaa myös HH4+ ja HH5 :illä  $Ca^{2+}$ -ionien tasojen epätasapaino ja niiden määrä rikastuu toisella puolella. Samalle puolelle rikastuu myös SHH määrä. Toisella puolella NCX1 käyttää  $Na^{+}$ -ionien virtaa  $Ca^{2+}$ -ionien kuljettamiseen, joka entisestään edistää jo olemassa olevaa  $Ca^{2+}$ -ionien asymmetriaa. Linnuilla H+V-ATP:aasi ylläpitää vasemman puolen  $Ca^{2+}$ -ionipitoisuutta korkealla, kun taas H+K+-ATP:aasi ylläpitää oikean puolen  $Ca^{2+}$ -ionipitoisuutta alhaalla. (Garic-Stankovic ym. 2008) ATP-syntaasin katalysoimassa reaktiossa syntyy ATP:ta, josta saatu energia ylläpitää elektrolyttitasapainon (Finel & Haltia 1997). Kehityksessä N-cadherin lukitsee oikean ja vasemman puolen asymmetrian lopettamalla Hensenin silmun värekarvojen vasemmanpuoleisen liikkeen (Mendes 2014). Asymmetrian molekyylibiologinen tausta eri lajeilla tunnetaan edelleen huonosti.

Mesodermistä ja hermostopienasta kehittyvät kiduskaarten mesenkyymi. Kiduskaarten väliset taskut ja kiduskaaret ovat väliaikaisia rakenteita, joista muodostuvat esimerkiksi leuan ja kaulan rakenteet. Frontonaalisesta ulokkeesta kehittyvät nenä, otsa ja kasvojen keskiosa. Suulaen ja ylähuulen muodostuminen syntyy, kun frontonasaaliuloke yhtyy ensimmäisen kiduskaaren yläleuan ulokkeeseen. Kasvojen alueen kehityshäiriöistä suurin osa aiheutuu frontonasaaliulokkeen yhtymisessä tapahtuneeseen estymiseen. Estymisestä voi myös seurata huulen ja suulaen halkioita. Kasvojen epämuodostumia voi myös aiheuttaa yleisimmin solujen jakautumisen, vaeltamisen tai erilaistumisen häiriöt. (Seppälä ym. 2017)

Ylä- ja alaleuan kaavoittumista säätelevät homeoboksin Dlx-geenit ja viestimolekyylit (Sariola ym. 2015). Leukanivel kehittyy perichondrium sisällä primaarirustojen jälkeen. Kondyyli luokitellaan sekundaarirustoksi. Varhaiset mandibulan liikkeet vaikuttavat leukanivelen kehitykseen. (Heikkinen 2019) (Pirttiniemi & Kantomaa 1991)

### 2.1.3 Fetogeneesi

Fetogeneesi alkaa yhdeksännestä raskausviikosta ja kestää raskauden loppuun. Fetogeenin aikana kehittyvä sikiö ei ole yhtä herkkä ulkoisille tekijöille kuin aiemmin. Istukan vajaatoiminnasta johtuva ravinnonsaannin häiriö voi vaikuttaa sikiön kasvuun. (Sariola ym. 2015)

Asymmetrinen sikiön kasvuhäiriö voi johtua istukan vajaatoiminnasta tai esimerkiksi äidin anoreksiasta. Tupakointi voi myös aiheuttaa sikiön asymmetristä kasvua. Ravinnonpuute saa sikiön vartalon kehittymisen hidastumaan, kun sikiö yrittää ylläpitää tärkeimpiä elintoimintoja. (Sariola ym. 2015) Kehityksessä tärkeässä osassa on myös amnion -neste, joka yhdessä virtsan kanssa muodostaa lapsiveden. Oligohydramnios-Potterin syndroomassa nesteen määrä on vähäinen. Nesteen määrän vähäisyys vaikuttaa esimerkiksi bilateraalisyymmetrian kehittymiseen ja kasvuun muskuloskeletaalisien aktiiviteetin ja kehittyvän rakenteen virheasennon tai esimerkiksi amnionin poimun kautta. (Heikkinen 2019)

## 2.2 Fetaalinen periodi

Asymmetriaa esiintyy sikiön kehityksen aikana vasemman ja oikean puolen kokoerona. Sikiön kehityksen aikana vasen puoli esiintyy suurempana posteromediaalisessa alueella palatinaalisessa luussa ja maxillan processus zygomaticusssa verrattuna oikeaan puoleen. Toisaalta asymmetriaa esiintyy kehityksen aikana kokoerona myös oikean puolen ollessa suurempi vasempaan puoleen verrattuna maksillan lateraaliosalla puolella, zygomatic luussa maksillan processuksessa ja mandibulasuunnassa ramuksen alueilla. Kokoerot lateraaliosilla alueilla zygomatic luussa, intraorbitaaliosissa aluissa maksillassa, nenäluu sekä mandibulan ramuksen alueilla ovat osoitus fluktoivasta asymmetriasta. Fluktoivan asymmetrian merkit voivat olla merkki ontogeenisestä allometriasta fetaalisen periodin aikana, jossa anterolateraalinen laajeneminen predominoi. (Katsube ym. 2019)

Asymmetriset alueet voivat muuttua luun remodellaatiossa. Bilateraalinen retrognathia ja prognathia muuttuvat iän myötä. Sikiönäytteistä on todettu, että kehityksen aikana mandibulassa direktionaalisen tai fluktoivan asymmetriat eivät ole ilmeisiä. Mandibulan asymmetrian vaihtelut ovat kuitenkin erittäin pieniä, joten oletetaan, että kasvojen asymmetria kehittyy myöhemmin. (Katsube ym. 2019)

Yksipuolinen retrognathia on yleisempää kuin yksipuolinen prognathia. Tutkimukset osoittavat, että sikiön kehityksessä asymmetriaa on fluktoivaa asymmetriaa, kun taas myöhemmin direktionaalista asymmetriaa, joka esiintyy useimmin vasemman puolen ylikasvuna. (Katsube ym. 2019)

### 3 ALKIO- JA SIKIÖAIKAiset KEHITYSHÄIRIÖT

#### 3.1 Hemifakiaalinen hypertrofia

Hemifakiaalinen hypertrofia on harvinainen asymmetriaa aiheuttava kehityshäiriö, jonka syntymekanismia ei täysin tiedetä. Tutkimukset osoittavat, että hemifakiaalisilla hypertrofiapotilailla voi mahdollisesti olla pistemutaatio PTEN-promoottorissa ja siitä aiheutunut lisääntynyt AKT fosforylaatio. Uskotaan, että liikakasvu aiheutuu PTEN-järjestelmän vähenemistä, eikä sen täydellisestä menetyksestä. Vielä on kuitenkin epäselvää, aiheutuuko hemifakiaalinen hypertrofia PTEN/Akt dysregulaatiosta. (Yamazaki ym. 2015)

Liikakasvun puolella solut lisääntyivät jopa kolminkertaisesti verrattuna terveeseen puoleen. Tymidiinia esiintyi liikakasvun puolella. Tutkimuksissa on myös havaittu epätavallinen määrä Schwannin soluja ja verisuonia esiintyvän pehmytkudosbiopsioissa, jotka ovat immunosoituneet S100- vasta-aineella. Eräässä kokeessa hiirillä osoitettiin TOR- homologisen Dros ja mTor säätelivät solujen kokoa. Sirolimuusi voi estää TOR-proteiinin toimintaa ja TOR-proteiinin muutokset voivat johtaa PTEN- signaalien menettämiseen. (Yamazaki ym. 2015) Kliiniset havainnot puoltavat hermovälitteisten kasvutekijöiden etiologiaa (Heikkinen 2019).

Hemifakiaalinen hypertrofia voi esiintyä Beckwith Wiedemann syndrooman, neurofibromatoosin, Proteuksen syndrooman ja Klipper-Trenauna-Weberin syndrooman kanssa. Hemifakiaalisen hypertrofian kanssa voi myös esiintyä hypertrikoosia ihossa, kasvaimia maksassa, lisämunuaisissa tai munuaisissa. Hoitona hemifakiaaliseen hypertrofiaan käytetään kirurgista hoitoa. (Yamazaki ym. 2015)

#### 3.2 Hemifakiaalinen mikrosomia

Kasvojen embryogeneesissä kiduskaarten kehityshäiriön seurauksena voi kehittyä hemifakiaalinen mikrosomia. Kiduskaarten kehitykseen vaikuttaa kromosomit 10 ja 14. Hemifakiaalisessa mikrosomiassa esiintyy korvalehti- ja mandibula-anomaliaa. Hemifakiaalisessa mikrosomiassa hypoplastinen asymmetria on vain toispuoleista. (Heikkinen 2019) Hemifakiaalinen mikrosomia on toiseksi yleisin kraniofakiaalinen häiriö huulten ja kitalaen halkioiden jälkeen. Vielä on epäselvää, kuinka hemifakiaalinen mikrosomia periytyy. Osassa tutkimuksista on esitetty, että hemifakiaalinen mikrosomia voi esiintyä autosomaalisesti dominoivasti, että resessiivisesti ja kiduskaaren verenkiertohäiriö tai trauma, voi aiheuttaa tämän tilanteen. (Young & Spinner 2021)

Osassa tutkimuksista on esitetty hemifakiaalisen mikrosomian olevan yleisempää miesten keskuudessa ja oikealla puolella esiintyvän enemmän mikrosomiaa. Toisaalta osassa tutkimuksista ei ole löydetty selkeää hallitsevuutta sukupuolten väliltä tai oikean ja vasemman puolen välillä. (Young & Spinner 2021)

Hemifakiaalisen mikrosomian kriteereinä pidetään 1) ipsilateraalinen mandibulan ja korvan vikoja tai 2) epäsymmetristä alaleukaa tai korvan vikoja, joihin liittyy yksi tai useampi epäsuora poikkeavuus tai perhehistoriasta löytyy hemifakiaalista mikrosomiaa. Hemifakiaalisilla potilailla

usein myös esiintyy kapea suunielu, nenän ahtautta ja mandibulan hypoplasiaa, jotka voivat aiheuttavat hengitysteiden liittyviä komplikaatioita, kuten esimerkiksi obstruktiivista uniapneaa. Hemifakiaalinen mikrosomia vaatii hoidokseen usein moniammatillista yhteistyötä. (Young & Spinner 2021)

### 3.3 Oireyhtymiä

#### 3.3.1 Holoprosencephalia

Holoprosencephalia on aivojen harvinainen monimuotoinen kehityshäiriö. Holoprosencephalia on seurausta prosencephalonin epätäydellisestä jakautumisesta. Raskaudenaikana päivinä 18 ja 28 epätäydellinen jakautuminen vaikuttaa aivojen etuosan ja kasvojen kehitykseen. (Dubourg ym. 2007)

Holoprosencephaliaa esiintyy kolmessa muodossa. Lobar-muodossa esiintyy kaksi etuaivopuolisko. Semiobar muodossa esiintyy kaksi osittain jakautunutta etuaivopuolisko. Alobar-muodossa esiintyy yksi täydellisesti jakautumaton etuaivo. Lievempi alatyypin holoprosencephalia on keskiviivan sijainnin variaatio. (Terveyskirjasto 2014)

Lapsilla, joilla esiintyy holoprosencephalia on monia terveydellisiä ongelmia, kuten kehittymisen viivästyminen, epilepsiaa ja endokriinisiä häiriöitä kuten diabetesta ja kilpirauhasen hypoplasiaa. Holoprosencephaliaa ilmenee positiivisena seitsemässä geenissä Sonic Hedgehog, ZIC2, SIX3, TGIF, PTCH, GLI2 ja TDGF1. (Dubourg ym.2007) Esimerkiksi edellä mainittu Sonic Hedgehog on viestimolekyyli, joka säätelee hermostoputken kaavoittumista selkä-vatsasuunnassa ja sen reseptorimolekyylit sijaitsevat primaarisessa värekarvassa. Sonic Hedgehog edistää epiteelisolujen morfogeneettistä liikettä ja vaikuttaa siten solusyklin säätelyyn (Seppälä ym. 2017). Värekarvojen ohjaamat kasvutekijät saavat aikaan hermostoputken kehityksen aikana vasemman puolen kehityksen ennen oikeaa puolta. Diagnoosi perustuu ultraäänen ja MRI-tutkimuksiin, eikä niinkään geenien analysointiin. Hoitomuoto riippuu sairauden vakavuudesta ja lääketieteellisistä että neurologisista komplikaatioista. Lieväoireisilla lapsilla on hyvä hoitoennuste. Lievemmissä muodoissa saattaa puuttua toinen yläleuan ykköshammas. (Dubourg ym. 2007) (Van Valen 1962)

#### 3.3.2 Kraniosynostoosi

Kraniosynostoosissa lapsen kallon suturoiden luutumisen alkaa jo ennen syntymää (Multanen ym. 1997). Kraniosynostoosia voi esiintyä primaarisena tai sekundaarisena. Primaarisessa yksi tai useampi sutura luutuu ennenaikaisesti. Sekundaarisessa kraniosynostoosi liittyy hematologisiin ja metabolisiin sairauksiin tai keskushermoston kehityshäiriöihin. Sekundaarisessa kraniosynostoosissa raskauden loppuvaiheessa mekaaninen paine voi aiheuttaa kallon suturoiden ennenaikaisen luutumisen. (Hukki ym. 2007) Kraniosynostoosi voi esiintyä yksin tai yhdessä oireyhtymän kanssa. Kraniosynostoosia esiintyy yhdessä Crouzonin ja Apertin oireyhtymän kanssa. Kraniosynostoosin diagnoosi perustuu fyysisiin tutkimuksiin, radiografiaan ja tomografiaan. (Kabbani & Raghuvier 2004) Kraniosynostoosi esiintyy geneeissä IL11RA:n koodaaman interleukiini-11 reseptoriproteiinin puutoksena. Mutaation oletetaan vaikuttavan oseoblastien ja

osteoklastien toimintaan ja näin ollen luun heikentyneeseen resorptioon ja uudelleenmuotoutumiseen. (Nieminen ym. 2011)

Hoitamaton kraniosynostoosi johtaa aivojen kasvun estymiseen ja kallon sisäiseen sekä intraorbitaalisen paineen lisääntymiseen (Kabbani & Raghuvier 2004). Kraniosynostoosin hoitona käytetään saumojen avausleikkausta ensimmäisten elinkuukausien aikana. Leikkaushoito on tehtävä riittävän varhain, jotta älyllinen suoriutumiskyky lapsuudessa ja nuoruudessa olisi samaa luokkaa kuin normaaliväestössä. Varhainen kallojen saumojen aukaisu helpottaa hermoston kehitystä. Leikkaus ei ole välttämätön, mutta kallon sisäisen paineen tarkkailu tulee kuitenkin ottaa huomioon. Leikkaus saattaa ehkäistä myös kasvojen asymmetriaa. (Multanen ym. 1997)

### 3.3.3 Apert

Apertin syndrooma on autosomaalisesti dominoivasti periytyvä oireyhtymä. Apertin oireyhtymälle on tunnusomaista kallon suturoiden enneaikainen luutumisen. Apertin oireyhtymä aiheutuu kromosomi 10q sijaitsevan kasvutekijän FGFR2-2 reseptorin mutaatiosta, joka vaikuttaa fibroblasteihin. Reseptorin puute aiheuttaa reseptorin spesifisyyden katoamisen ja se voi sitoa muita fibroblastien kasvutekijöitä, jonka seurauksena osteoblastien apoptoosi estyy. Syntymekanismia ihmisillä ei vielä täysin tiedetä, mutta FGFR2-2 reseptorin mutaatiota pidetään etiologisenä tekijänä. Sen esiintyvyys kasvaa huomattavasti isän iän myötä. (Conray ym. 2021) Apertin syndrooma on yleisin akrokefalosyndaktylioiden tautiryhmän muoto (Das & Winters 2021). Hoitona Apertin syndroomaan käytetään leikkaushoitoa. Leikkausajankohta on potilaskohtainen (Conrady ym. 2021).

### 3.3.4 Pfeiffer

Pfeifferin oireyhtymä on dominoivasti periytyvä oireyhtymä, joka voi esiintyä esimerkiksi yhdessä kraniosynostoosisen oireyhtymän sekä keskikasvojen hypoplasian kanssa. Pfeifferin syndrooma jaetaan kolmeen eri muotoon. Tyyppi I liittyy brachycephaly tyyppiset kasvot, litteä kasvotyyppi, johon liittyy maksillan hypoplasiaa ja hampaiden poikkeavuuksia. Tyyppi II esiintyy apilan mallista kallon rakennetta ja vesipäisyyttä. Tyyppi II liittyy yleensä myös neurologista heikkenemistä ja sisäelinten poikkeavuutta. Tyyppi III esiintyy samanlaisia ominaisuuksia kuin tyyppi II, mutta ei esiinny apilan muotoista kalloa. Tyyppi III tyypillisiä piirteitä esimerkiksi ovat lyhyt anteriorinen kraniaalinen fossa ja sisäelinten poikkeavuudet. Pfeifferin oireyhtymä aiheutuu kallon suturoiden ennen aikaisesta luutumisesta, jonka seurauksena voi kehittyä esimerkiksi korkea otsa ja alikehittynyt maksilla. Usealla potilaalla voi myös esiintyä kuulon alenemaa. Pfeifferin syndrooman riskiä kasvattaa isän korkea ikä. Pfeifferin syndrooma on toiseksi yleisin akrokefalosyndaktylioiden tautiryhmän muodoista. (Das & Winters 2021)

### 3.3.5 Crouzon

Crouzonin syndrooma on autosomaalisesti periytyvä oireyhtymä, jossa kallon suturat luutuvat yhteen liian nopeasti aiheuttaen epämuodostumia. Crouzonin oireyhtymä aiheutuu mutaatiosta

fibroblastien kasvutekijöiden reseptorissa FGFR-2 ja FGFR-3 kromosomissa kymmenen. FGFR-2 ja FGFR-3 ovat vastuussa osteoblastien erilaistumisesta embryonaalisella kaudella kehityksen aikana. Missense mutaatiot reseptoreissa johtavat kiihtyneeseen osteoblastien erilaistumiseen. Vielä ei tarkasti tunneta syytä sille mikä aiheuttaa suturoiden luutumisen. (Conrady & Patel 2021)

Puolet Crouzonin syndroomaan johtaneista mutaatioista ovat de novo-mutaatioita. Crouzonin syndrooma diagnosoidaan syntymän yhteydessä poikkeavasta kasvojen ja kallon muodosta ja sukututkimuksista. Crouzonin syndroomalle tyypillisiä piirteitä ovat esimerkiksi pullistuneet silmät, litistynyt otsa ja alikehittynyt maxilla. Crouzonin syndroomaa sairastavilla esiintyy myös suulaen halkiota. Crouzonin syndroomassa potilailla esiintyy normaalit kädet ja jalat verrattuna Apertin syndroomaan sairastaviin potilaisiin. Diagnoosia voidaan täydentää magneettitutkimuksilla ja tietokonetomografialla. Hoitona Crouzonin syndroomaan voidaan käyttää tarvittaessa leikkaushoitoa. Alle vuoden iässä tehty leikkaus vähentää riskiä hengitysteiden tukkeutumiselle, kongnitiivisiin ongelmiin ja näön heikkenemiselle. (Conrady & Patel 2021)

### 3.3.6 Boston type

Boston tyyppinen syndrooma on autosomaalisesti periytyvä. Bostonin syndroomassa kallon suturat luutuvat ennenaikaisesti. Yhden aminohapon mutaatio tapahtuu MSX2:ssa. MSX2 säätelevä tekijä osteoblastien erilaistumisessa. (Yoon ym. 2008)

### 3.3.7 Saethre- Chotzen

Saethre- Chotzen syndroomalle tyypillisiä piirteitä ovat koronaalinen synostoosi, kasvojen asymmetria, strabismus, ptoosi ja korvan poikkeava ulkomuoto. Kognitiivinen kehitys on yleensä normaalilla tasolla. Saethren- Chotzen syndroomassa vähemmän yleisiä ilmenemismuotoja ovat luustossa esiintyvät poikkeamat kuten maksillan hypoplasia. Saethre- Chotzen diagnosoidaan kliinisten löydösten avulla ja molekyylogeneettisen testin avulla. TWIST1:n testissä etsitään heterotsygoottista patogeenistä varianttia. Hoitona Saethre- Chotzen syndroomaan käytetään nuorena tapahtuvaa leikkaushoitoa. Saethre-Chotzen syndrooman yhteydessä voi esiintyä suulakihalkiota, jolloin kranioplastisen leikkaushoidon lisäksi käytetään suulakihalkion kirurgista hoitoa. Tarvittaessa kasvun päädyttyä voidaan harkita ortognaattista leikkausta oikomishoidon tukena. (Gallagher ym. 2003)

### 3.3.8 Kleidokraniaalinen dysplasia

Kleidokraniaalisessa dysplasiassa kallon suturoiden luutuminen on viivästynyt, solisluut voivat olla hypoplastiset tai aplastiset sekä hampaissa voi esiintyä poikkeavuuksia hampaiden määrässä (ylilukisuus) ja puhkeamisnopeudessa (hidastumista). Tyypillistä kleidokraniaalisessa dysplasiassa potilailla on suuri ja laaja fontanelli, jotka voivat pysyä avoinna koko elämän ajan. Solisluiden hypoplasia voi johtaa kapeisiin ja kalteviin hartioihin. Tätä dysplasiamuotoa sairastavat ovat usein lyhyempiä kuin heidän sisaruksensa. Kleidokraniaalista dysplasiaa sairastavilla on riskiä sairastua

toistuviin sinuiitti-infektioihin, jotka voivat johtaa esimerkiksi kuulon heikkenemiseen. Kleidokraniaalista dysplasiaa sairastavat ovat älykkyydeltään normaalilla tasolla. Sairaus diagnosoidaan kliinisesti ja radiografisten kuvien avulla, sekä diagnosoidaan heterotsygoottinen patogeeninen variantti RUNX2:ssa, CBFA1. Hoitona kleidokraniaaliseen dysplasiaan voidaan käyttää suojakypärää tarvittaessa ja kirurgiaa. Kalsium- ja D-vitamiinilisää voidaan harkita lisähoitona, jos luun tiheys on alle normaalin rajojen. Hampaistonmuutokset vaativat usein oikomista ja kirurgista hoitoa. (Machol ym. 2006)

### 3.3.9 Oligodontia

Oligodontiassa esiintyy synnynnäistä hampaiden puuttumista. Oligodontia voi aiheuttaa kasvojen asymmetriaa. Oligodontiasta aiheutuvaa asymmetriaa hoidetaan usein ortodontialla, protetiikalla ja ortognaattisella leikkauksella. (Enacar ym. 2004) Oligodontiaa sairastavilla potilailla hampaiden puutos johtaa tyypillisesti retrognaattiseen maksillaan ja pienempään mandibulan MPA kulmaan, joka voi johtaa angle III-luokan purentaan synnynnäisesti (Takahashi ym. 2018).

### 3.3.10 Suulakihalkio

Suulakihalkion etiologia on vielä epäselvä. Suulakihalkion syntyyn vaikuttavat geenit yhdessä ympäristötekijöiden kanssa. Suulakihalkiot voidaan jakaa kahteen pääluokkaan: pelkkään suulakihalkioon tai huulihalkioon, johon voi liittyä suulakihalkio. Suulakihalkioita voi esiintyä yksipuolisina tai molemminpuolisina. Miehillä esiintyy enemmän huulihalkioita, vasemman puolen huulihalkioita on enemmän kuin oikean puolen huulihalkioita. (Rautio ym. 2010)

Kasvojen poikkeava kasvu on seurausta halkiosta ja osaksi leikkaushoidosta. Liian varhaisesta leikkauksesta saattaa seurata purentavirheitä ja yläleuan kasvuhäiriöitä. (Hukki ym. 1996) Suulakihalkioita hoidetaan leikkauksen avulla, jonka tarkoitus olisi mahdollistaa puhe, hengitys ja estetiikka. Suulakihalkiopotilailla usein esiintyy lyhyempi maksilla ja retrusiivinen premaksillaarinen asema kallon pohjaan nähden. Leikkauksien jälkeen usein raportoidaan potilailla epämuodostunut hammaskaari, hypoplastinen maxilla ja koveroituneet keskikasvot. (Shi & Losee 2014)

Varhainen palatoplastia estää maksillaarisen kasvun kaikissa suunnissa (Shi & Loose 2014). Mitä nuorempana leikkaus tehdään, sitä suurempi vaikutus, leikkauksella on maksillan ja keskikasvojen kasvuhäiriöihin. Toisaalta mitä varhemmin leikkaus on tehty, sitä paremmat tulokset puheen kannalta ovat. (Hukki ym. 1996) On myös tutkimuksissa todettu, että kirurginen alue kasvaa hitaammin ympäröivään kudokseen verrattuna. Kasvun estoon vaikuttaa leikkauksen ajoituksen lisäksi arven supistumisen laajuus. Joissain tutkimuksissa on todettu, että suulaen sulkeminen samassa operaatiossa huulten korjauksien kanssa 3 kuukauden ikäisenä ja pehmeän suulaen korjaus 18 kuukauden ikäisenä, tuottaisi suotuisimmat leuan ääriiviivat kasvoille. Varhainen pehmeän suulaen sulkeminen vähentää merkittävästi kovan suulaen raon leveyttä. Kovan suulaen sulkemisen ajoitus ei määrittele postoperatiivista kasvua verrattuna pehmeän suulaen korjaukseen. (Shi & Losee 2014) Hoitona suulakihalkiosta aiheutuneeseen kasvojen asymmetriaa käytetään usein leukakirurgista hoitoa (Le Fort I) (Hukki ym. 1996).

### 3.3.11 Hypohidroottinen ektodermaalinen dysplasia

Hypohidroottinen ektodermaalinen dysplasia periytyy autosomaalisesti resessiivisesti tai x-kromosomissa linkitettyä. Se ilmenee harventuneena karvoituksena hypotrikoosina, heikentyneenä hikoilukykyä hypohidroosina ja hampaiden synnynnäisenä puutoksena hypodontiana. Se voi myös ilmetä asymmetrisenä alveolaarisen harjanteen kehityksenä. Fyysinen kasvu ja psykomotorinen kehitys vastaa ikäistensä tasoa. Lievässä hypohidroottisessa ektodermaalisessa dysplasiassa voi esiintyä kaikkia oireita tai osaa ilmenemismuotoja. Sairaus diagnosoidaan kliinisten oireiden perusteella ja geenitutkimuksen avulla, jossa naisella voidaan tunnistaa heterosygoottinen EDA, EDAR, EDARADD tai patogeeninen variantti WNT10A. Miehillä testeissä voidaan havaita EDAR, EDARADD tai patogeeninen variantti WNT10A. Hypohidroottiseen ektodermaalisesta dysplasiasta hoidossa käytetään tarvittaessa peruukkia ja erityisiä hiustenhoitotuotteita, kehon lämpötilan kontrollia ja hampaiden osalta proteettisia menetelmiä. (Wright ym. 2003)



## 4 LAPSUUDESSA ASYMMETRIAAN VAIKUTTAVAT TEKIJÄT JA OIREYHTYMÄT

### 4.1 Postnataalinen aika

Normaalissa populaatiossa esiintyvien ihmisten kasvot eivät usein ole täysin symmetrisiä. Asymmetrian etiologisina tekijöinä pidetään geneettisiä- ja ympäristötekijöitä. Kehityksen aikana asymmetriaa voi aiheuttaa haitalliset suun tottumukset, epätasapainoinen purenta, ristipurenta ja haitalliset nukkumistavat, kuten yksipuolinen nukkuminen samalla puolella. (Launonen ym. 2019)

### 4.2 Kallon epämuodostuma

Asymmetriaa voi aiheuttaa kallon suturoiden ennenaikainen luutuminen, joka johtaa kallon poikkeavaan muotoon. Syntymän jälkeen aivojen tilavuus kolminkertaistuu ensimmäisen elinvuoden aikana. Aivoille tulisi olla riittävästi tilaa laajentua ja kehittyä. (Hukki ym. 2007)

Vinokalloisuus aiheuttaa kasvojen asymmetriaa. Vinokalloisuus aiheutuu ympäristöstä aiheutuvasta ulkoisesta paineesta, joka vaikuttaa kehittyvän vauvan kalloon. Vinokalloisuus kehittyy ensimmäisten elinkuukausien aikana. Vinokalloisuus vähenee kehityksen aikana hoidon avulla tai spontaanisti. Vinokalloisuuteen käytetään hoitona kypärähoitoa. Joissakin tapauksissa voidaan kuitenkin vielä havaita kolmen ja viiden vuoden iässä vinokalloisuutta. (Launonen ym. 2019)

Vinokalloisuudessa vasen tragio sijaitsee enemmän edempänä kuin oikea. Mikäli vasen tragio esiintyy enemmän, olivat oikealla puolella lineaaristen kasvojen parametrit pidempiä. On ajateltu, että lievän direktionaalisen asymmetrian taustalla voisi olla oikean ja vasemman aivopuoliskon anatomiset ja toiminnalliset erot. (Launonen ym. 2019) Aivojen asymmetriaa on kuvattu ihmisillä ja muillakin selkärankaisilla eläimillä. Ihmisen aivojen asymmetria on vahvasti suuntautunut. Esimerkiksi ihmisellä Brocan alue on gyrus-alueella, joka on tärkeä puheen tuoton kannalta, on suurempi vasemmalla aivopuoliskolla, joka myös on toiminnallisesti hallitsevampi aivopuolisko. Direktionaalisen asymmetrian uskotaan olevan vahvasti geneettisen kontrollin alaisena. Antisymmetria osoittaa populaatiossa esiintyvää vaihtelua, jossa henkilöllä esiintyy päinvastaisesti dominoivampi puoli kuin direktionaalisen asymmetrian geneettisesti ohjautunut puoli. Oikea ja vasen puoli voivat vaihdella satunnaisesti populaatiossa. Vaihtelevan asymmetrian uskotaan johtuvan kehityksen epävakauudesta ja siitä aiheutuvasta satunnaisesta kehityksen vaihtelusta, joka saattaa liittyä esimerkiksi kronobiologiseen puolten vaihteluun. Vaihteleva asymmetriaa pidetään merkinä kehityksen plastisuudesta. (Neubauer ym. 2020)

Epäsymmetria saattaa myös parantua itsestään 6-12 vuoden iästä lähtien. Vasen puoli usein määrää alaleuan koon kehityksessä. Uskotaan, että alaleuan epäsymmetria kehittyy myöhemmin ontogeneettisesti. (Katsube ym. 2019)

Yhden suturan kraniosynostooseihin luokitellaan skafokefalia eli venekalloisuus, metooppinen synostoosi ja trigonokefalia, plagiokefalia eli vinokalloisuus ja anteriorinen plagiokefalia sekä ketosauman synostoosi, myös anteriorinen plagiokefalia ilman synostoosia, posteriorinen

plagiokefalia ja takaraivosauaman synostoosi sekä posteriorinen plagiokefalia ilman synostoosia. (Hukki ym. 2007)

#### 4.2.1 Venekallo

Venekallo on yleisin muoto kraniosynostooseista. Venekallo aiheutuu sagittaalisen suturan ennenaikaisesta luutumisesta. Poikkeavuutta venekalloisuuteen aiheuttaa yksilöiden erot sagittaalisen suturan sijainti ja pituus. (Hukki ym. 2007) Venekallossa profiili on taakse laskeutuva ja pään korkein kohta sijaitsee etuaukileen kohdalla. (Hukki ym. 2015) Venekallossa otsan massiivisuus johtuu aivojen lisätilantarpeesta, jonka vuoksi aivot työntyvät eteenpäin synostoosin aikana. Tilanpuutteen vuoksi aivojen kasvu suuntautuu myös alaviistoon. Venekalloa hoidetaan kirurgisesti. (Hukki ym. 2013)

#### 4.2.2 Metrooppinen synostoosi ja trigonokefalia

Otsasauma eli metrooppinen sutura on ainoa sauma, joka voi olla ennenaikaisesti luutunut lapsen syntyessä. Liian aikainen suturan luutuminen voi johtaa pään kolmiomaiseen muotoon. (Hukki ym. 2007) Metrooppinen sutura alkaa sulkeutumaan kolmen kuukauden ikäisenä ja kahdeksan kuukauden iässä se on tyypillisesti jo sulkeutunut (Meulen 2012).

Metrooppisen synostoosin etiologia on vielä tuntematon, mutta uskotaan että se on monitekijäinen. Uskotaan, että ennenaikainen luutuminen johtuisi geneettisistä tekijöistä, metabolisista tekijöistä tai lääkkeen aiheuttamista syistä. Ennenaikaisessa luutumisessa on kuitenkin huomattu esiintyvän fibroblastien kasvutekijän reseptorin tyypin 1 mutaatiota. On myös pohdittu voiko foolihapolla olla osuutta ennenaikaiseen luutumiseen, mutta tätä ei vielä ole tieteellisesti todistettu. (Meulen 2012)

Metrooppista synostoosia hoidetaan kranioplastialla. Metrooppinen synostoosi voi liittyä neurologisen kehityksen viivästyneisyyteen. Leikkaushoidolla voidaan palauttaa kallon tilavuus ja ulkonäkö. (Meulen 2012) Metrooppinen harjanne on yleinen ja välttämättä sitä ei tarvitse aina hoitaa, sillä se saattaa hävitä kehityksen myötä. (Hukki ym. 2013)

Trigonokefaliassa eli todellisessa kolmiokallossa otsa on muotoutunut ennenaikaisen luutumisen seurauksena kolmiomaiseksi. Trigonokefalialle tyypillistä myös on silmäkuoppien yläreunan mediaalisuuntainen kallistuminen ja hypotelorismi. Aivojen ja kallon kompensatorisen kasvun seurauksena kallon takaosa voi muotoutua leveämmäksi ja korkeammaksi. (Hukki ym. 2007) Trigonokefalia on metrooppista synostoosia selkeärakenteisempi. Metrooppinen harjanne on huomattavan voimakkaasti poikkeava kolmiomaisen terävä ja kapea. Ohimon alue on painautunut. Äidin epilepsia lääkitys valproaatti voi olla riskinä trigonokefalian kehittymiseen. Trigonokefaliaa hoidetaan leikkauksella. (Hukki ym. 2013)

#### 4.2.3 Posteriorinen plagiokefalia ilman synostoosia ja takaraivon synostoosin kanssa

Posteriorinen plagiokefalia tarkoittaa vinokalloisuutta, jossa kallon litteys voi esiintyä tois- tai molemminpuolisena litteytinä. Plagiokefalia voi aiheutua ulkoisista voimista, jotka ovat kohdistuneet kalloon kohdussa tai syntymän jälkeen. Yksipuolinen nukkumisasento voi aiheuttaa plagiokefaliaa. Kliinisissä tutkimuksissa voidaan havaita lapsen kallon vinoneliöisyys. Ulkoisten tekijöiden aiheuttamaa vinoutta jäädään seuraamaan tai lapselle voidaan käyttää muovaavaa kypärähoitoa. Suurimmalla osalla kuitenkin vinous korjautuu itsestään kasvun myötä. (Hukki ym. 2013) Nukkumis- ja syöttöasentoa vaihtamalla voidaan ehkäistä asymmetrian kehitystä.

Posteriorinen plagiokefalia takaraivon synostoosin kanssa tarkoittaa vinokalloisuutta, jossa kallon litteys esiintyy takaraivossa ja sen on aiheuttanut takaraivon suturan synostoosi. (Hukki ym.2007) Posteriorisessa plagiokefaliassa takaraivon litteyden lisäksi toinen puoli on voimakkaasti kiertynyt. Litteämmällä puolella kallosta voidaan havaita pullistuma niskaan päin. Hoitona posterioriseen plagiokefaliaan takaraivon synostoosin kanssa käytetään leikkaushoitoa, jossa koko kallon takaosa uudelleen muotoillaan. (Hukki ym. 2013)

Deformaatioplagiokefalia pidetään asymmetrian riskitekijänä. Sille tunnusomaista on asymmetrinen pään muoto, joka tyypillisesti kehittyy ensimmäisten elinkuukausien aikana. Deformaatioplagiokefalia indusoi anteriorista rotaatiota kallon pohjassa ja tempomandubulaarisen nivelen ipsilateraalisen aseman. (Launonen ym. 2019)

#### 4.2.4 Posteriorinen plagiokefalia ja takaraivosauaman synostoosi

Posteriorinen plagiokefalia tarkoittaa vinokalloisuutta, jossa kallon litteys esiintyy takaraivossa ja sen on aiheuttanut takaraivon suturan synostoosi (Hukki ym.2007). Kliinisesti voidaan huomata toisen puolen kiertyneisyys ja sairaan puolen litteys. Kallon pohja on asymmetrinen ja kallo pullistuu litteällä puolella niskaan päin. Erityinen kliininen piirre, joka erottaa posteriorisen plagiokefalian takaraivon synostoosin deformationaalisesta plagiokefaliasta on lapsen pään pitäminen hankalasti vinossa, jossa vinous ulottuu hartianseudulle asti. Muita piirteitä, joita esiintyy, on korvan eteenpäin siirtyminen ja otsan pullistuminen samalle puolelle kuin takaraivo on litistynyt. Otsan pulloitus on kompensatorinen muutos. (Hukki ym. 2013)

#### 4.2.5 Anteriorinen plagiokefalia ja koronaalisauman ennenaikainen luutuminen

Anteriorisessa plagiokefaliassa koronaalinen sutura on osittain tai kokonaan luutunut ennenaikaisesti. Koronaalinen sutura eli kietosauma etenee etuaukileesta sfenoidisaumaan lateraalisuunnassa ulottuen silmäkuopan lateraalseinämään. Ennenaikainen luutumisen aiheuttaakin otsan virheasentoa, jossa silmäkuopan yläreuna ja kulmakarvat ovat virheellisesti taaempaan ja ylemmäs sijoittuneet. Kompensatorinen pullistuma kohdistuu terveen puolen etukuoppaan. Tästä aiheutuu nenän tyven suuntautuminen synostoosin suuntaan sekä korvalehden siirtyminen synostoosin suuntaan. Anteriorisessa plagiokefaliassa ja koronaalisen suturan ennenaikainen luutumisen voi aiheuttaa muutoksia kalotin takaosassa, jolloin se kiertyy luutuneen koronaalisauman suuntaan. Tästä voi aiheutua huomattavaa paikallista ahtautta ja aivojen aiheuttamaa perforaatiota kallon luussa. (Hukki ym. 2007)

## 5 POHDINTA

Symmetrisyys kehittyy jo sikiöaikana, joka esiintyy ulkoisesti oikean ja vasemman puolen samankaltaisuutena. Normaaliin kehitykseen kuitenkin kuuluu asymmetrisyyden ilmeneminen, joka on vahvemmin edustettuna varsinkin sisäelimissä ja muualla elimistössä piilotettuna. Ihmisten kasvot eivät täysin asymmetrisiä (Launonen ym.2019). Kasvojen asymmetrisyys voi johtua luustollisista tekijöistä ja pehmytkudososrakenteista (Anison ym. 2015). Kautta-aikain on jo kuvattu kallon asymmetriaa muinaisesta kreikasta lähtien (Hukki ym. 2007).

Selkärankaisilla asymmetria voi olla direktionaalista tai fluktuoivaa. Direktionaalinen asymmetria on geneettistä. Fluktuoiva asymmetria aiheutuu ympäristön stressin vaikutuksesta. Kasvojen asymmetriaa aiheuttava huuli-suulakihalkio on direktionaalisen kehityshäiriön ilmenemä, jossa voidaan erottaa vasemman puolen suuremman kokoeron hampaistossa. Etiologia mekanismiin on epäselvä ja sikiönäytteistä ei pystytä vielä tulkitsemaan direktionaalisen tai fluktoivan asymmetrian vaikutuksia. Asymmetria on kuitenkin jo sikiössä havaittavissa. (Heikkinen 2019) Satunnainen kehityksen vaihtelu ja kehityksen epävakaan uskotaan aiheuttavan vaihtelevaa asymmetriaa. Vaihtelevaa asymmetriaa pidetään merkinä kehityksen plastisuudesta. (Neubauer ym. 2020)

Sikiön kehitys on herkkä ympäristötekijöille. Kasvoissa asymmetrinen ilmenemä voi olla sikiöaikaista perimää. Sikiön kehitystä säätelee ympäristötekijät yhdessä perimän kanssa. Determinaatio vaikuttaa säätelygeenien ja rakennegeenien ilmenemiseen sikiökehityksen eri vaiheissa, jonka ansiosta osa säätelygeeneistä aktivoituu ja osa ei. (Heikkinen 2019) Kehityksen aikana kasvojen epämuodostumia voi myös aiheuttaa yleisimmin solujen jakautumisen, vaeltamisen tai erilaistumisen häiriöt. (Sariola ym. 2015)

Monet kehityshäiriöt johtuvat geneettisistä muutoksista, jotka aiheuttavat kasvojen kehityksessä muutoksia ja näin ollen altistavat asymmetrialle. Monet alkio- ja sikiöaikaiset kehityshäiriöt vaikuttavat osteoblasteihin ja osteoklasteihin, minkä seurauksena kallon suturat ennenaikaisesti luutuvat. Asymmetriaa voi aiheuttaa kallon suturoiden ennenaikainen luutumisen, joka johtaa kallon poikkeavaan muotoon. Syntymän jälkeen aivojen tilavuus kolminkertaistuu ensimmäisen elinvuoden aikana. Avoille tulisi olla riittävästi tilaa laajentua ja kehittyä. Kasvojen asymmetrisyyteen vaikuttavia tekijöitä alkio- ja sikiöaikana voi myös aiheuttaa ympäristöstä tulleet muutokset, kuten mekaaninen paine. Esimerkiksi sekundaarinen kraniosynostoosi voi aiheutua mekaanisesta paineesta raskauden loppuvaiheessa, joka saa aikaan kallon suturoiden enneaikaisen luutumisen ja voi ilmetä myös kasvoissa asymmetrisyytenä. (Hukki ym. 2007)

Fetaalisella periodilla kuitenkin asymmetriset alueet voivat muuttua luun remodellaation myötä. Bilateraalin retrognathia ja prognathia muuttuvat iän myötä. Sikiöissä mandibulan asymmetrian vaihtelut ovat kuitenkin erittäin pieniä, joten oletetaan, että kasvojen asymmetria kehittyy myöhemmin odotogeneettisesti hampaistokehityksen myötä asymmetriseen tai symmetriseen suuntaan. Sikiönäytteistä on myös pystytty todentamaan, että asymmetria on sikiöaikana fluktuoivaa ja myöhemmin direktionaalista. Direktionaalinen asymmetria yleensä esiintyy vasemman puolen ylikasvuna. (Katsube ym. 2019)

Lapsuudessa esiintyvän lisääntyneen asymmetrian etiologisina tekijöinä pidetään perinnöllisiä ja ympäristötekijöitä. (Launonen ym. 2019) Ihmisen kehityksessä asymmetriaan vaikuttaa esimerkiksi toiminnalliset ja mekaaniset tavat. Esimerkiksi epätasapainoinen purenta ja yksipuolinen

nukkuminen, joka aiheuttaa tasaisen paineen vain toiselle puolta kasvoja, voivat vaikuttaa asymmetrian kehitykseen. (Launonen ym. 2019)

Kallon vinouteen voi myös vaikuttaa nukkumistottumukset. Vauvojen kalloja tarkasteltaessa kallon vinous yleistyi vuoden 1992 jälkeen, kun maailmalla ohjeistettiin lasten makuuttaminen selkäasennossa kätkytkuoleman ehkäisemiseksi. Toisaalta kallon vinous voi muotoutua itsestään pois kasvun myötä. Kolmen kuukauden ikäisen lapsella kallon vinous on voinut jo hävitä. Muovautuminen jatkuu kolmen ikävuoteen saakka. Korjautumispotentiaali johtuu aivojen nopeasta kasvusta ja nukkumistottumuksien muuttumisesta lapsen itse kääntäessä itsensä vatsa-asentoon. (Hukki ym. 2013)

Kasvojen asymmetrisyys voi johtua myös toiminnallisista tekijöistä. Mandibulan vinous voi aiheutua myös purennallisista häiriöistä, jotka estävät normaalin interkuspidaation. Ahtautunut yläleuan kaari tai hampaiden virheasennot voivat aiheuttaa kasvojen asymmetrisyyttä hoitamattomana. (Anison ym.2015)

Tutkimukset osoittavat, että mandibula esittää merkittävää roolia asymmetriassa. Mandibulan asymmetrian vaihtelut ovat kuitenkin erittäin pieniä, joten oletetaan, että asymmetria kehittyi myöhemmin hampaistokehityksen edetessä, odotogeneettisesti. 6-12 vuotiailla asymmetria on usein parantunut. Vasen puoli kuitenkin dominoi mandibulan koossa 6-12 vuotiailla. Mandibulan vasemman puolen dominoivaa kokoa ei kuitenkaan esiinny sikiövaiheessa. (Katsube ym. 2019)

Lapsuudessa kehityshäiriöiden lisäksi harrastukset (jousiammunta, viulunsoitto ym.), sairaudet ja esimerkiksi reuma ja syöpä voivat aiheuttaa kasvojen asymmetriaa (Kovero 1997). Reuma voi aiheuttaa kasvojen asymmetriaa. Reuma luokitellaan tulehduksellisiin reumasairauksiin, degeneratiivisiin ja pehmytkudoksen reumasairauksiin. Tulehduksellinen reumasairaus ilmenee nivelrikkona. Degeneratiivinen reumasairaus ilmenee nivelrikkona, osteoporoosina ja selkäongelmina kuten iskiaksena. Pehmytkudoksen reumasairaudet ilmenevät fibromyalgiana. Leukanivel voi olla ensimmäinen sairastuva nivel lasten reumassa. (Honkala & Äyräväinen 2019)

Reuma voi ilmetä leukaniveloireina. Leukanivelen tulehtuminen voi lapsella tai nuorella aiheuttaa kasvuhäiriöitä. Tulehduksen ilmeneminen vain toisessa nivelessä aiheuttaa asymmetriaa leuan kiertyessä sairaalle puolelle. Nivelruston tuhoutuessa leuan kasvu voi pysähtyä tai hidastua. Alaleuan muutokset heijastuvat yläleukaan ja purennan muutoksiin. (Honkala & Äyräväinen 2019) Idiopaattinen niveltulehdus on yleisin nivelreumahäiriö lapsuudessa. Leukanivelessä esiintyvä reuma voi olla oireeton, joten luotettava kasvotutkimus on erityisen tärkeää nuorella iällä. (Bernini ym. 2020)

Tutkimuksissa on myös todettu, ettei syöpää sairastavien lapsien kasvot ole epäsymmetrisempiä kuin terveiden lapsien kasvot. Toisaalta syöpää sairastavien lapsien kasvot poikkeavat valtavirrasta, mutta sen uskotaan aiheutuvan geneettisten tekijöiden poikkeavuuksista. Geeneissä tapahtuvat mutaatiot voivat vaikuttaa lapsen kehitykseen ja vaikuttaa kasvoihin sekä symmetrian kehitykseen. (Postema ym. 2021)

Sairauden hoitoajankohta voi myös vaikuttaa asymmetrisyyden kehittymiseen. Oikean hoitokohdan valitseminen esimerkiksi suulakihalkiopotilaalle voi olla erityisen haastavaa. Väärin ajoitettuna se saattaa aiheuttaa kasvojen asymmetrisyyden kehittymistä. Liian varhaisesta leikkauksesta voi pahimmassa tapauksessa seurata parentavirheitä ja yläleuan kasvuhäiriöitä. (Hukki ym. 1996) Tutkimuksissa on myös todettu, että kirurginen alue kasvaa hitaammin ympäröivään kudokseen verrattuna. (Shi & Loose 2014)

Ihminen on altis läpi elämän ulkoisille tekijöille ja niiden vaikutuksille. Geneettiset tekijät voivat altistaa kasvojen asymmetrisyyden kehittymiselle. Sikiön kehitys on herkkä kehityshäiriöille ja lapsuudessa oireyhtymät voivat ilmetä kasvojen asymmetrisyytenä. Aikuisilla asymmetrisyys on yleistä. Aikuisten kudoksiin on ympäristö, kehitys- ja toiminnalliset prosessit ehtineet vaikuttamaan kumulatiivisesti (Katsube ym. 2019).

## LÄHDELUETTELO

- Anison J., Rajasekar L. & Ragavendra B. (2015). Understanding Asymmetry – A Review. *Biomedical and pharmacology journal*. 8/2015
- Beaton A., Corballis M. & McManus C. (2020). Obituary for Dr. Marian Annett, 1931–2018. *Asymmetries of Brain, Behaviour and Cognition*. 25(4):405-412.
- Bernini, J. M., Kellenberger, C. J., Eichenberger, M., Eliades, T., Papageorgiou, S. N., & Patcas, R. (2020). Quantitative analysis of facial asymmetry based on three-dimensional photography: a valuable indicator for asymmetrical temporomandibular joint affection in juvenile idiopathic arthritis patients?. *Pediatric Rheumatology*, 18(1):10.
- Chuang C., VanHoven M., Fetter R., Verselis V. & Bargmann C. (2007). An innexin-dependent cell network establishes left-right neuronal asymmetry in *C. elegans*. *Cell*. 129(4):787-799.
- Conrady CD, Patel BC & Sharma S (2021). Apert Syndrome. [Päivitetty 11.9.2021]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518993/>. Luettu 3.12.2021.
- Conrady CD & Patel BC (2021). Crouzon Syndrome. [Päivitetty 11.8.2021]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518998/>. Luettu 10.12.2021.
- Enacar A., Keser E., Mavili E., Giray B. & Orthod A. (2004). Facial Asymmetry Case with Multiple Missing Teeth Treated by Molar Autotransplantation and Orthognathic Surgery. *The Angle orthodontist*. 74(1): 137-144
- Finel Moshe & Haltia Tuomas (1997). Kemian Nobelin palkinto Na, K-ATPaasin ja ATP-syntaasin tutkijoille. *Läketieteellinen aikakausikirja Duodecim*. 113(24):2503
- Gallagher E., Ratisoontorn C. & Cunningham M. (2003). Saethre-Chotzen Syndrome. [Päivitetty 24.1.2019]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1189/>. Luettu 10.12.2021.
- Garic-Stankovis A., Hernandez M., Flentke G., Zile M. & Smith S. (2008). A ryanodine receptor-dependent  $Ca^{2+}$  asymmetry at Hensen's node mediates avian lateral identity. *Development*. 135(19): 3271–3280.
- Heikkinen Tuomo (2019). Luento: Kasvu ja kehitys.
- Honkala Sisko & Äyräväinen Leena (2019). Terve suu, Reuma ja suun terveys. [Päivitetty 19.12.2019]. [www.terveyskirjasto.fi](http://www.terveyskirjasto.fi). Luettu 22.5.2021
- Hukki J., Rantala R. & Pulkkinen J. (1996). Huuli-suulakihalkioista johtuvien kasvu- ja kehityshäiriöiden hoito. *Läketieteellinen aikakausikirja Duodecim*. 112(16): 1472.

- Hukki J., Saarinen P., Kangasniemi M. & Niemelä M. (2007). Yksinkertaiset kraniosynostoosit. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 123(8):969-78.
- Hukki J., Vuola P. & Leikola J. (2013). Lapsen kallon poikkeavan muodon diagnostiikka. *Suomen Lääkärilehti*. 23/2013 vsk 68
- Kabbani Haidar & Raghuvier Talkad (2004). Craniosynostosis. *Am Fam Physician*. Jun 15;69(12):2863-2870
- Katsube M, Rolfe S, Bortolussi S, Yamaguchi Y, Richman J. & Yamada S. ym. (2019). Analysis of facial skeletal asymmetry during fetal development using  $\mu$ CT imaging. *Orthod Craniofac Res*. 22(1): 199–206.
- Kjær Inger (2009). Human prenatal craniofacial development related to brain development under normal pathologic conditions. *Acta Odontologica Scandinavica*. 53(3):135-143.
- Kovero Outi. The effect of violin and viola playing on bony facial structures and on frequency of temporomandibular disorders. (1997). Väitöskirja. Helsinki.
- Launonen A, Vuollo V, Aarnivala H, Heikkinen T, Pirttiniemi P & Valkama A. ym.(2019). Craniofacial Asymmetry from One to Three Years of Age: A Prospective Cohort Study with 3D Imaging. *J Clin Med*. 27;9(1):70.
- Leung C, Duclos K, Grünbaum T, Cloutier R & Angers B (2017). Asymmetry in dentition and shape of pharyngeal arches in the clonal fish *Chrosomus eos-neogaeus*: Phenotypic plasticity and developmental instability. [Päivitetty 5.12.2017]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28380079/>. Luettu 31.5.2021.
- M Das Joe & Winters Ryan (2021). Pfeiffer Syndrome. [Päivitetty 24.6.2021]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532882/>. Luettu 8.12.2021.
- Machol K., Mendoza-Londono R. & Lee B. (2006). Cleidocranial Dysplasia Spectrum Disorder.[päivitetty 16.11.2017]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1513/>. Luettu 12.12.2021.
- Mantilla-Rivas E., Tu L., Goldrich A., Manrique M., Porras A. & Keating R. (2021). Occult Scaphocephaly: a *Forme Fruste* Phenotype of Sagittal Craniosynostosis. *J Craniofac Surg*. 31(5):1270-1273.
- Mendes R., Martins G., Cristovão A. & Saúde L. (2014). N-cadherin locks left-right asymmetry by ending the leftward movement of Hensen's node cells. *Dev Cell*. 30(3):353-60.
- Multanen J., Roviola-Lehtonen J., Vanhalakka-Ruoho M., Nieminen P. & Somppi E. (1997). Kraniosynostoosin leikkaushoito tehtävä riittävän varhain. *Lääkärilehti* 11/1997 vsk 52: 1275



- Neubaer S., Gunz P., Scott N., Hublin J. & Mitteroecker P. (2020). Evolution of brain lateralization: A shared hominid pattern of endocranial asymmetry is much more variable in human than in great apes. *Science Advances* 6(7)
- Nieminen, P., Morgan N., Fenwick A., Parmanen S., Veistinen L. & Mikkola M. ym. (2011). Inactivation of IL11 Signaling Causes Craniosynostosis, Delayed Tooth Eruption, and Supernumerary Teeth. *The American Journal of Human Genetics*. 89(1):67–81
- Posterna F., Matthews H., Hopman S., Merks J., Suttie M. & Hoskens H. ym. (2021). 3D analysis of facial morphology in Dutch children with cancer. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 205 6/2021.
- Pirilä-Parkkinen K., Pirttiniemi P., Alvesalo L., Silvén O., Heikkilä J & Osborne R. The Relationship of Handedness to Asymmetry in the Occlusal Morphology of First Permanent Molars (2001). *European Journal of Morphology*. 39(2):81-89
- Pirttiniemi P. & Kantomaa T (1991). Relation of glenoid fossa morphology to mandibulofacial asymmetry, studied in dry human Lapp skulls. *Acta Odontologica Scandinavica*. 50(4):235-243.
- Pirttiniemi Pertti. (1994). Associations of mandibular and facial asymmetries – a review. *AM J Orthod Dentofacial Orthop*. 106(2):191-200
- Rautio J., Somer M., Pettay M., Klockars T., Elfving-Lirle U & Hölttä E. ym. (2010). Huulija suulakihalkioiden hoidon suuntaviivoja. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 126(11): 1286-94.
- Sariola H, Frilander M, Heino T, Jernvall J, Partanen J, Sainio K ym. (2015). *Kehitysbiologia: Solusta yksilöksi*. Helsinki: Duodecim 2. uud.p.
- Seppälä M., Fraser G., Birjandi A., Xavier G. & Cobourne M. (2017). Sonic Hedgehog Signaling and Development of the Dentition. *Journal of developmental biology*. 5(2):6.
- Shi Bing & Losee Joseph E (2014). The impact of cleft lip and palate repair on maxillofacial growth. *International Journal of Oral Science*. 7(1):14–17.
- Holoprosenkefalia (etuaivojen jakautumattomuus) (Orphanet). (2014) [www.terveyskirjasto.fi](http://www.terveyskirjasto.fi). Luettu 5.12.2021
- Takahashi Y., Higashihori N., Yasuda Y., Takada J. & Moriyama K. (2018). Examination of craniofacial morphology in Japanese patients with congenitally missing teeth: a cross-sectional study. *Prog Orthod*. 19(38).
- Thiesen G, Gribel B & Freitas M (2015). Facial asymmetry: a current review. *Dental Press J Orthod*. 20(6): 110–125.
- Van der Meulen Jacques (2012). Metopic synostosis. *Child's Nervous System*. 28(9):1359–1367.

- Van Valen Leigh. (1961). A study of fluctuating asymmetry. *International journal of organic evolution*. 16(2)
- Wright J., Grange D. & Fete M. (2003). Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. [Päivitetty 1.6.2017]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1112/>. Luettu 1.12.2021.
- Yamazaki, K., Eng C., Kuznetsov S., Reinisch J., Yamashita D. & Walker J. (2015). Missense mutation in the PTEN promoter of a patient with hemifacial hyperplasia. *BoneKEy Reports*. 4.
- Yoon W., Cho Y., Cho K., Cho J., Kim G. & Ryoo H. ym. (2008). The Boston-type Craniosynostosis Mutation MSX2 (P148H) Results in Enhanced Susceptibility of MSX2 to Ubiquitin-dependent Degradation\*. *Molecular basis of cell and developmental biology*. 283(47): 32751-32761.
- Young Allen & Spinner Alycia (2021). Hemifacial Microsomia. [Päivitetty 16.8.2021]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560819/>. Luettu 8.12.2021