TURUN YLIOPISTO

Loeys-Dietz-oireyhtymä ja sen huomioiminen hammashoidossa

Lasten hammashoito ja oikomisoppi
Hammaslääketieteen laitos
Syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:
HLK Santeri Mäntylä

Ohjaaja:
Professori Janna Waltimo-Sirén

31.05.2023
Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Oppiaine: Lasten hammashoito ja oikomisoppi
Tekijä(t): Santeri Mäntylä
Otsikko: Loeys-Dietz-oireyhtymä ja sen huomioiminen hammashoidossa
Ohjaaja(t): Professori Janna Waltimo-Sirén
Sivumäärä: 27
Päivämäärä: 31.5.2023

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli hakea ajankohtaista tietoa Loeys-Dietzin oireyhtymästä, sen ilmenemisestä suun ja kasvojen alueella sekä kyseisestä oireyhtymästä kärsivien yksilöiden hammashoidon erityispiirteistä. Kirjallisuuskatsaus perustuu pääasiassa PubMed-tietokannasta löytyneistä, vuoden 2014 jälkeen julkaistuista alkuperäisartikkeleista, jotka käsittelevät tätä oireyhtymää.

Loeys-Dietz-oireyhtymä on perinnöllinen sidekudossairaus, jonka ominaispiirteitä ilmenee verisuonissa, luissa, sydämessä ja useissa muissa sisäelimissä. Oireyhtymä kuvailtiin vasta vuonna 2005 ja potilaat saivat sitä ennen diagnoosiksi Marfanin oireyhtymän tai Marfanin kaltaisen oireyhtymän. Loeys-Dietz erottuu omaksi oireyhtymäkseen erilaisen geneettisen taustan ja ilmiasun myötä. SMAD-signalointikaskadin virhe aiheuttaa muutoksia sidekudoksen solujen proliferaatioon ja erilaistumiseen. Sidekudosta on ihmiskehossa kaikkialla, joten oireyhtymässä tavataan lukuisia eri oireita eri elimissä. Tässä kirjallisuuskatsauksessa keskitytään Loeys-Dietz-oireyhtymän manifestaatioihin suun ja kasvojen alueella sekä hammashoidossa huomioon otettaviin asioihin.

Loeys-Dietzin oireyhtymästä kärsivien hammashoidossa painottuu potilaan toimenpidekelpoisuuden arviointi. Aikainen diagnoosi on keskeistä, jotta potilas saisi varhain asianmukaista hoitoa. Potilailla on todettavissa useita erilaisia pään alueen manifestaatioita, ja oireyhtymästä kärsivien heikentynyt suunterveys johtaa usein alentuneeseen elämänlaatuun. Hammaslääkäri voi olla myös avainasemassa oireyhtymän havainnoimisessa, sillä pään ja suun alueen ilmentymät ovat Loeys-Dietz-oireyhtymässä hyvin yleisiä.

Avainsanat: Loeys-Dietz-oireyhtymä, Loeys-Dietz-syndrooma, hammashoito

Sisällysluettelo

1. Loeys-Dietz-oireyhtymä 6

1.1 Yleistä oireyhtymästä 6
1.2 Geneettinen tausta 6
1.3 Yleisimpiä kliinisiä piirteitä 7
1.4 Diagnostiikka 8
1.5 Aortan aneurysma 8
1.6 Luuston piirteet 9
1.7 Ruoansulatuskanavan ongelmat 10

2. Loeys-Dietz-oireyhymän ilmeneminen suun ja kasvojen alueella 11

2.1 Kraniosynostoosi 11
2.2 Hypertelorismi 11
2.3 Suulakihalkio ja kaksiosainen uvula 12
2.4 Leukanivelen ongelmat 13
2.5 Purentavirheet 13
2.6 Uniapnea 14
2.7 Kiilteen kehityshäiriöt ja karies 14
2.8 Parodontiitti 15

3. Toimenpidekelpoisuus 16

3.1 Endokardiitti 16
3.2 Lääkitykset ja niiden huomioiminen hammashoidossa 16

3.3 Kaularangan instabiliteetti 17
3.4 Astma ja allergiaherkkyys 17
3.5 Ko-operaatio 18

4. Hammashoito 19

4.1 Heikentyneeseen suunterveyteen liittyvä elämänlaadun lasku 19
4.2 Suulakihalkion hoito 19
4.3 Oikomishoito 20
4.4 Kiilteen kehityshäiriöiden ja hypersensitiivisyyden hoito 20
4.5 Purentaelimen toimintahäiriön hoito 21

5. Loeys-Dietzin oireyhtymästä kärsivien tuki 22

5.1 Vertaistuki 22
5.2 Terveys- ja sosiaalipalvelujen tarjoama tuki 22

6. Pohdinta ja ohjeita suun terveydenhuollon ammattilaisille 23

Lähteet 24

1. Loeys-Dietz-oireyhtymä

1.1 Yleistä oireyhtymästä

Loeys-Dietzin oireyhtymä (LDS) on autosomissa dominantisti periytyvä sidekudossairaus (P. Saari ym. 2020). Oireyhtymän kuvailivat Yhdysvalloissa vuonna 2005 genetiikkaan erikoistuneet lääkärit Bart Loeys ja Harry Dietz (J. Meester ym. 2017). Suomessa on muutamia diagnosoituja Loeys-Dietzin oireyhtymästä kärsiviä potilaita. On huomionarvoista, että sairaus on alidiagnosoitu ja on todennäköistä, että useat potilaat ovat saaneet jonkin muun samankaltaisen sidekudossairauden diagnoosin, kuten Marfanin oireyhtymä. (I. Kaitila. 2014.) LDS eroaa Marfanin oireyhtymästä kuitenkin siten, että tyypillisiin piirteisiin kuuluvat hypertelorismi, suulakihalkio tai kaksijakoinen uvula ja kraniosynostoosi (J. Meester ym. 2017). Toisin kuin Marfanin oireyhtymässä, LDS:n yhteydessä ei nähdä pitkien luiden liikakasvua tai mykiön siirtymää. Loeys-Dietz-oireyhtymässä on riski aikaisempiin ja aggressiivisempiin aortan aneurysmiin ja siten aortan repeämisiin. (P. Saari ym. 2020.)

1.2 Geneettinen tausta

Ensimmäiset havaitut Loeys-Dietzin oireyhtymää aiheuttavat geenivirheet löydettiin TGFBR1- ja TGFBR2-geeneistä, jotka koodaavat transformoivan kasvutekijän Beeta 1- ja 2-tyypin reseptoreita (MacCarrick ym. 2014). Ne muuttavat seriini/treoniinikinaasi-reseptorin toimintaa vaikuttaen SMAD-signalointikaskadiin. Tämä vaikuttaa merkittävästi solujen proliferaatioon, erilaistumiseen, angiogeneesiin ja matriksin kypsymiseen. LDS:ssä erityisiä patologisia piirteitä ovat elastiinin hajoaminen sekä kystinen nekroosi sidekudoksessa. Myös patogeeniset variantit saman signalointikaskadin geeneistä SMAD2, SMAD3, TGFB2 ja TGFB3 on yhdistetty LDS:ään. (X. Luo ym. 2020.) Oireyhtymä jaetaankin luokkiin 1-5 (Taulukko 1) sen mukaan, missä geenissä mutaatio sijaitsee. Sairauden eri kliinisten oireiden prevalenssit vaihtelevat luokittain. (P. Gouda ym. 2022.) Vaikeimmat

tautimuodot johtuvat useimmiten geenivirheistä TGFβ-reseptoria koodaavissa geeneissä (P. Saari ym. 2020).

Taulukko 1. Loeys-Dietzin oireyhtymän luokittelu alatyyppeihin geenivirheen mukaan.

LDS-alatyyppi	Virheellinen geeni	Kliiniset erityispiirteet	Prevalenssi*
LDS1	TGFBR1	Nivelten yliliikkuvuus ja pitkät sormet tyypillisiä	18 %
LDS2	TGFBR1	Aortan dissekaatio yleinen	30 %
LDS3	SMAD3	Mitraaliläpän prolapsi yleinen	8 %
LDS4	TGFB2	Vähemmän muskuloskeletaalisia ja kardiovaskulaarisia manifestaatioita	4 %
LDS5	TGFB2	Kuten LDS4	2 %

* 39 %:ssa tuntematon geenivirhe (P. Gouda ym. 2022).

1.3 Yleisimpiä kliinisiä piirteitä

LDS:n yleisimpiä kliinisiä löydöksiä ovat suulakihalkio tai kaksiosainen uvula, hypertelorismi (silmien sijainti tavallista etäämpänä toisistaan), aortan aneurysma ja kiemuraiset verisuonet (P. Saari ym. 2020). Kyseisiä edellä mainittuja manifestaatioita kutsutaankin LDS:n kliiniseksi triadiksi (P. Jani ym. 2019). Muita tyypillisiä piirteitä ovat rintakehän kuoppaisuus eli pectus excavatum tai kohouma eli pectus carinatum, skolioosi, ylitaipuvat nivelet, lättäjalka, selkäydinkanavan pullistuma, kraniosynostoosi, synnynnäinen sydänvika ja erilaiset ihon ongelmat, kuten alttius mustelmiin ja ihon läpikuultavuus (I. Kaitila. 2014). Niskan instabiliteetti on hyvin

yleistä ja jopa yli puolella ilmenee aksiksen elongoitumista (S. Fuhrhop ym. 2015). LDS:tä kärsivillä on myös kohonnut prevalenssi allergioille (G. MacCarrick ym. 2014). Kaikki alatyypit on yhdistetty alentuneeseen luuntiheyteen ja kohonneeseen riskiin luiden murtumisille (A. Guerrerio ym. 2022). Suun alueen yleisimpiä manifestaatioita ovat epätyypillinen suulaki, alaleuan retrognatia ja kiilteen kehityshäiriöt (P. Jani ym. 2019).

1.4 Diagnostiikka

Loeys-Dietz-syndrooman diagnoosille ei ole spesifejä kliinisiä kriteerejä, vaan diagnosointi perustuu molekyylitesteihin (G. MacCarrick ym. 2014). On oleellista huomioida, ettei edes yleisimpiä oireita löydy kaikilta LDS:tä kärsiviltä potilailta ja ne eivät yksinään osoita diagnoosiksi Loeys-Dietzin-oireyhtymää esimerkiksi Marfanin oireyhtymän samankaltaisuuden vuoksi. Oireyhtymän diagnosoimiseksi perinnöllisyyslääkäri tutkii potilaan sukutiedot, tekee perustutkimukset ja erikoistutkimukset, joihin kuuluu sydämen ultraäänitutkimus, kattava verisuonten TT- tai MRI-tutkimus ja geenitutkimus. Jos potilaalla todetaan LDS, voi perheestä löytyä toiseltakin henkilöltä sama oireyhtymä. Potilaat, jotka ovat saaneet Marfanin oireyhtymän tai epätyypillisen Marfanin oireyhtymän diagnoosin, on syytä tutkia mahdollisen LDS:n varalta. Aikainen LDS:n diagnoosi on keskeistä, jotta potilas saa varhain tarvitsemaansa hoitoa ja perinnöllisyysneuvontaa (I. Kaitila. 2014.)

1.5 Aortan aneurysma

Kaikki LDS:n alatyypit on yhdistetty korkeaan (50–79 %) aortan aneurysmien prevalenssiin (P. Gouda ym. 2022). Aorttaa ja verisuonia tulee seurata tiheästi. Suuret ja nopeasti kehittyneet aneurysmat vaativat aktiivisempaa seurantaa. (I. Kaitila. 2014). Verenpaineen kohoamista liian suureksi tulee välttää ja useat potilaat tarvitsevat verenpainetta laskevan lääkityksen. Beetasalpaajia käytetään syndromaattisista aneurysmista kärsivien hoidossa vähentämään veren hemodynaamista stressiä aortan

seinämään, ja tietyissä tilanteissa käytetään myös angiotensiinireseptorin salpaajia. Vaikka oireyhtymästä kärsiville suositellaan liikuntaa, kuormittavaa ja uupumukseen asti johtavaa liikuntaa pyritään välttämään, jotta aortan kuormitus ei nousisi liian suureksi. Päätös aorttaan kohdistettavasta kirurgiasta tehdään aortan laajentuman läpimitan, etenemisnopeuden ja genotyypin perusteella. LDS:ssä aortan tyven repeämiä on todettu jo hieman alle 4 cm:n läpimitalla. Jo kyseiseen kokoluokkaan edennyt aortan laajenema korjataan usein leikkaushoidolla ennaltaehkäisevästi. Sydämen oman aorttaläpän säästävää kirurgiaa suositellaan, jotta potilaat välttyisivät antikoagulaatiohoidolta. (G. MacCarrick ym. 2014.)

1.6 Luuston piirteet

Luuston poikkeavat piirteet ovat hyvin samanlaisia kuin Marfanin syndroomassa. Kummassakin oireyhtymässä esiintyy lättäjalkaisuutta, skolioosia ja rintarangan epämuodostumia. Raajojen kontraktuurat ja nivelten yliliikkuvuus ovat hyvin yleisiä LDS:ssä, jolloin nivelten luksaatiot ovat tyypillisiä. Lihasten hypotoniaa voi esiintyä lapsilla ja lihasharjoitteita suositellaan lihasten voimistamiseksi, välttäen kuitenkin liiallista ekstensiota. Voimakkaasti niveliä kuormittavaa liikuntaa suositellaan välttämään. Kaularangan instabiliteetti on hyvin yleistä (51 %) I- ja II-tyypin LDS:ssä (G. MacCarrick ym. 2014). Kaularangan kuvantaminen on keskeistä diagnoosin yhteydessä. C3-nikaman hypoplasia aiheuttaa C2- (Axis) ja C3-nikamien välille kyfoottista epämuodostumaa ja anteriorista subluksaatiota. Kirurginen hoito on usein indikoitua, mutta leikkauksen komplikaatiot ovat yleisiä kohonneen luunmurtumisriskin ja epämuodostumien myötä (S. Fuhrhop ym. 2015). Skolioosia korjataan tyypillisen protokollan mukaan ja leikkaushoito ei ole kontraindikoitua, vaikka potilailla on raportoitu hidastunutta luuston paranemista. Ennen leikkaushoitoa tulisi keskittyä optimaaliseen ravinnonsaantiin. Nivelrikkoa esiintyy tyypin III LDS:ssä, ilmentyen etenkin raajoissa, lonkissa ja selkärangassa. Välilevyn rappeutumista on todettu jo 12-vuotiaalla potilaalla. (G. MacCarrick ym. 2014.) E. Tan ym. (2013) tutkimuksessa 57 potilaan aineistossa 33 potilaalla oli ollut yhteensä 51 luunmurtumaa. Murtumariski oli 50 % 14. vuoteen mennessä. LDS:tä kärsivillä potilailla on korkea alentuneen luuntiheyden insidenssi. Pienellä osalla potilaista on käytössä bisfosfonaatteja ja osalle potilaista niistä voisi olla hyötyä, mutta lisää

tutkimusnäyttöä bisfosfonaattilääkityksen hyödyllisyydestä ja turvallisuudesta tarvitaan vielä lisää (A. Guerrerio ym. 2022). Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti tulisi turvata, jottei luiden lujuus heikkenisi enempää, ja veren D-vitamiinipitoisuutta tulisi mitata säännöllisesti (G. MacCarrick ym. 2014).

1.7 Ruoansulatuskanavan ongelmat

LDS:ssä on kohonnut riski tulehduksellisille suolistosairauksille, eli ulseratiiviselle koliitille ja Chronin taudille. Jopa 66 %:n potilaista on raportoitu kärsivän ruoansulatuskanavan vaivoista, kuten oksentelusta, vatsakivuista, dysfagiasta ja potilailla on ilmennyt heikentynyttä pituuskasvua. Oireyhtymässä ilmenee myös ruonsulatuskanavan eosinofiilisia sairauksia. (G. MacCarrick ym. 2014.) Näihin eosinofiilisiin sairauksiin kuuluvat ruokatorvitulehdus, maha-suolitulehdus ja koliitti. Eosinofilia tarkoittaa suurentunutta eosinofiilipitoisuutta. Sairauteen liittyy usein seerumin kohonnut allergeenivasta-ainepitoisuus, ja eosinofileilla onkin vaikutusta allergioiden syntyyn. Allergiat vaikeuttavat eosinofilioiden diagnostiikkaa nostamalla eosinofiilipitoisuutta. Diagnoosi perustuu tähystystutkimuksiin, kliiniseen kuvaan ja histologisiin löydöksiin. Hoitomuodot eivät ole vakiintuneita, mutta sairauden tyypin ja oireiden mukaan käytetään happosalpaajia (refluksiin), sopivaa dieettiä, paikallisia kortikosteroideja ja antihistamiineja. (K. Kurppa ym. 2012.) LDS:tä kärsivien suolistosairauksien erilaisista hoitosuosituksista verrattuna normaaliväestöön ei ole näyttöä (G. MacCarrick ym. 2014).

2. Loeys-Dietz-oireyhtymän ilmeneminen suun ja kasvojen alueella

2.1 Kraniosynostoosi

LDS:tä kärsivistä potilaista 50 %:lla esiintyy kraniosynostoosia (U. Tugcenur & B. Busra 2018). Lapsuudessa kallo sopeutuu aivojen kasvuun. Kallon luut kehittyvät kalvonsisäisesti ja kasvavat appositionaalisesti ulkopinnoiltaan sekä suturoista. Kraniosynostoosilla tarkoitetaan kallon yhden tai useamman suturan eli sauman ennenaikaista luutumista. Kasvu tapahtuu kompensoivasti luutumattomista saumoista, mikä johtaa kallon muodon poikkeavuuteen. Vakavissa kraniosynostoosin muodoissa hoito keskitetään hengityksen ylläpitoon, ravinnon saannin tukemiseen, silmien suojaamiseen ja kallonsisäisen paineen hoitoon. Kolmiulotteisella tietokonetomografialla pystytään arvioimaan kunkin sauman luutumista. (D. Johnson & A. Wilkie 2011.) Syndromaattisissa kraniosynostooseissa esiintyy keskikasvojen hypoplasiaa, joka voi johtaa hammaskaaren ahtauteen ja ristipurentoihin (S. Azoulay-Avinoam, 2020). Loeys-Dietz-oireyhtymässä yleisimmin ennenaikaisesti luutuva sauma on sagittaalinen sauma (MacCarrick et al. 2014). Sagittaalisauman ennenaikaisesta luutumisesta aiheutuvaa kraniosynostoosin muotoa kutsutaan venekalloksi eli skafokefaliaksi (J. Hukki ym. 2007).

2.2 Hypertelorismi

Hypertelorismin korkea prevalenssi on yksi tekijöistä, jotka erottavat kliinisesti LDS:n Marfanin oireyhtymästä (J. Meester et al. 2017). Silmien hypertelorismi tarkoittaa kasvanutta silmien etäisyyttä toisistaan. Alkion kasvojen kehityksessä frontonasaalinen pullistuman alaosa kapenee nenän aiheeksi ja lateraaliset paksuuntumat eli plakodit liikkuvat kohti keskilinjaa. Häiriö kyseisessä kehityksessä

johtaa otsan, nenän ja silmien anomalioihin. (S. Shakir ym. 2019.) Silmien hypertelorismi on yleinen aikaista korjausta vaativa malformaatio. Resektoimalla ethmoidaalista kudosta saadaan silmien etäisyyttä pienennettyä, mutta leikkaus ei korjaa keskikasvojen vertikaalista korkeutta. Keskikasvot ovat usein lyhentyneet. Monasterion ja kumppaneiden (1996) yhdeksän leikatun potilaan aineistossa ei kuitenkaan ilmennyt yläleuan sagittaalisen kasvun häiriöitä. LDS potilaiden silmätutkimuksessa ilmeni 61 %:lla hypertelorismia ja se on yleisempää I- ja II-tyypin LDS:ssä (J. Jeon ym. 2022).

2.3 Suulakihalkio ja kaksiosainen uvula

Alkionkehityksessä noin viikoilla 5–6 primaarinen suulaki muodostuu, kun nenän plakodin prominenssi yhtyy maxillan prominenssien kanssa. Palatinaaliset ”hyllyt” muodostuvat kielen molemmille puolille ja kasvavat ensin lähinnä vertikaalisuunnassa. Kielen vastustaessa maksillan prominenssin laskeutuvaa liikettä kehitys jatkuu horisontaaliseen suuntaan kohti puoliskojen yhdistymistä ja sekundääristä suulakea. Jos primaarin suulaen muodostumisessa mesenkymaalisten solujen migraatio ei tapahdu tai ei ole riittävää, suulaki ei sulkeudu. Mukana on yhdistymisen puutteen lisäksi kudospuutosta. (T. Kosowski ym. 2012.) Halkio aiheuttaa ongelmia mm. syömisessä, puhumisessa, korvissa ja ulkonäössä. Suulakihalkeaman takia lapsi ei saa alipainetta suuonteloon, jolloin rintaruokinta voi olla lähes mahdotonta. Noin joka neljännellä potilaalla ilmenee yläleuan kasvuhäiriötä. Pelkistä suulakihalkioista jopa 50 % liittyy oireyhtymiin, ja voi olla syytä konsultoida perinnöllisyyslääkäriä, jos potilaalla ilmenee muitakin poikkeavuuksia. Halkiopotilailla ilmenee huomattavasti enemmän hampaiston poikkeavuuksia, kuten hampaiden puutoksia ja puhkeamishäiriöitä. (J. Rautio ym. 2010.) Kaksiosainen uvula liittyy suulaen sulkeutumisen häiriöön ja se kuvaillaankin suulakihalkion lievänä muotona (G. MacCarrick ym. 2014.) Suulakihalkio ja kaksiosainen uvula ovat LDS:n Marfanista erottavia kliinisiä manifestaatioita. Niitä ilmenee pääosin LDS-tyypeissä I ja II. (P. Gouda ym. 2022.) Huuli-suulakihalkiopotilaista miehillä on 1,4-kertainen ja naisilla 1,8-kertainen riski kuolemaan 55 ikävuoteen mennessä (K. Christensen ym. 2004).

2.4 Leukanivelen ongelmat

LDS:tä kärsivistä potilaista 42 % kärsii leukanivelen (temporomandibular joint, TMJ) poikkeavista löydöksistä. Ne ilmenevät suun avauksen rajoittumisena (<30 mm), kipuna leukojen liikkeissä ja leukanivelen naksuntana. Alaleuan retrognatiaan liittyy usein leukanivelen kipua. LDS:tä kärsivien purentaelimen toimintahäiriöihin (temporomandibular disorder, TMD) viittaavat oireet yleistyvät ja usein pahenevat iän myötä. (Q. Nguyen ym. 2019.) Hiiritutkimuksessa TGFBR2-geenivirheen omaavilla hiirillä 24 viikon ikäisinä ilmeni kondyylin suurentumista verrokkiryhmään verrattuna. Tätä vanhemmilla LDS2-tyyppiä ilmentävillä hiirillä ilmeni 44,4 %:n kasvu rustonalaisessa luun tilavuudessa ja 10,3 %:n lasku luun mineraalitiheydessä. Tästä voidaan päätellä geenivirheen aiheuttavan muutoksia rustonalaisessa luussa, mikä selittää leukanivelten patologiaa LDS:tä kärsivillä potilailla. (C. Keyvanfar ym. 2020.) LDS:ssä ilmeneviä ja leukanivelen toimintahäiriöön (temporomandibular disorder, TMD) yhteydessä olevia purentaan liittyviä ongelmia ovat mm. ristipurenta, Angle II-luokan purenta, pieni alaleuka ja syväpurenta. Yleinen nivelten yliliikkuvuus ennustaa TMD-oireiden syntyä ja kroonistumista (Purentaelimistön kipu ja toimintahäiriöt (TMD), käypähoito-suositus. 2021.) Tyypin I LDS-potilaista jopa 68 %:lla on todettavissa nivelten löystymistä (P. Gouda ym. 2022).

2.5 Purentavirheet

P. Janin ja kumppaneiden (2020) aineistossa tyypillisiä purentaan liittyviä poikkeavuuksia olivat epänormaali suulaki (85 % potilaista), alaleuan retrognatia (82,5 %), luokan II malokkluusio (55 %) ja syväpurenta (33 %). LDS:lle tyypillinen korkea ja kapea suulaki aiheuttaa kaaren ahtautumista sekä siitä johtuvaa kulmahampaiden ja premolaarien impaktoitumista. Yläkaaren kapeus ja hampaiden puhkeamisen poikkeavuudet johtavat myös ristipurentoihin. Hampaiden viivästynyttä puhkeamista ilmeni 10 %:lla, joista kaikki ilmensivät tyypin II Loeys-Dietz-

syndroomaa. Vain yhdellä (2,5 %) tutkituista havaittiin synnynnäinen hammaspuutos. E. Kratunovan ym. (2021) potilastapauksessa useampi premolaari puuttui LDS2-potilaalta.

2.6 Uniapnea

Obstruktiivinen uniapnea (OSA) tarkoittaa ylempien hengitysteiden toistuvaa tai ajoittaista tukkeutumista unen aikana. Kuorsaus on ahtautuneiden ylähengitysteiden oire, johon liittyy myös suun kuivumista. (S. Jayesh & W. Bhat 2012.) Pieni ja retrognaattinen alaleuka on uniapnean riskitekijä (L. Chi ym. 2011). LDS potilaista 55 %:lla on pienentynyt nielun ilmatila ja 23 %:lla esiintyy uniapneaa. Sydän- ja verisuonisairailla potilailla on äärimmäisen tärkeää seuloa uniapnean mahdollisuus. (K. Almpani ym. 2022.) Kliinisiä unitutkimuksia on syytä harkita, kun potilaalla ilmenee uniapneaa, kuorsausta, aamupäänsärkyä tai päiväväsymystä. On huomioitavaa, että epätyypillisesti uniapneaa voi esiintyä Loeys-Dietzistä kärsivillä jo lapsuusiässä (G. MacCarrick ym. 2014.)

2.7 Kiilteen kehityshäiriöt ja karies

P. Janin ym. (2020) 40:n LDS-potilaan aineistosta 22:lla (55 %) esiintyi kiilteen kehityshäiriöitä, jotka vaihtelivat värinmuutoksesta kiilteen puuttumiseen. Yleisimpiä kiilteen defektit olivat LDS II-tyypin potilailla, joilla esiintyi myös vakavia kiilteen kehityshäiriöitä ja sen synnynnäistä puutosta. Dentiinin hypersensitiivisyyttä kuuma- tai kylmätestauksessa raportoi 19 potilasta (47,5 %). Kiilteen kehityshäiriöistä kärsivillä, matalan kariesriskin potilailla on merkittävästi suurempi hampaiden paikkaustarve (A. Leppäniemi ym. 2001). Hampaiden herkkyys haittaa myös omahoitoa ja voi johtaa plakin kertymiseen (E. Kratunova ym. 2021). P. Janin ym. (2022) aineistossa hampaiden sensitiivisyys kuitenkin kasvoi iän ja erilaisten hampaita vaurioittavien tekijöiden myötä, mikä viittaisi kiilteen rakennevirheiden olevan hyvin

hienopiirteisiä. Myöskään vakavia kiillevaurioita ilmentävien potilaiden hampaista ei löytynyt selkeitä kariesleesioita. E. Kratunovan ym. (2021) potilastapauksessa suurin osa hampaan kiilteestä puuttui panoraamaröntgenkuvan perusteella puhkeamattomasta yläkulmahampaasta. Potilas kärsi II tyypin LDS:tä.

2.8 Parodontiitti

Marfanin oireyhtymässä ja Marfanin kaltaisissa oireyhtymissä parodontin esiintyvyys on merkittävästi suurentunut. S. Yamadan ym. (2021) hiiritutkimuksessa ei havaittu merkittävää eroa alveolaariluun resorptiossa TGFBR1-geenimuutaatioryhmän ja kontrolliryhmän välillä. Kokeellisessa *P. gingivalis* -bakteerialtistuksessa kuitenkin TGFBR1 (LDS1) geenimuunneltujen hiirien yläleuan luun resorptio oli merkittävästi suurempaa ja osteoklastien määrä oli merkittävästi suurentunut kontrolliryhmään verrattuna. TGFBR1-mutaatio makrofageissa saattaa lisätä Toll-reseptorien proinflammatorista stimulusta, jolloin vaste *P. gingivaliksen* lipopolysakkareille suurenee ja parodontiitti etenee aggressiivisemmin. (S. Yamada ym. 2021.)

3. Toimenpidekelpoisuus

3.1 Endokardiitti

Endokardiitti on sydämen sisäosien, läppien ja sisäkalvon bakteeritulehdus, jonka aiheuttavat useimmiten stafylokokkibakteerit. Endokardiittiin liittyy samanlaisia oireita kuin sepsikseen, kuten kuumetta, hikoilua ja yleistä sairauden tunnetta. Endokardiitti voi aiheuttaa sydämen läppien toiminnan heikentymisen ja sydämen vajaatoiminta voi edetä hyvinkin nopeasti. Endokardiitti on usein lähtöisin hammasperäisestä tulehduksesta, joten endokardiittiriskin omaavilla potilailla on keskeistä hampaiden kunnosta huolehtiminen (R. Kettunen. www.terveyskirjasto.fi, 2020.) LDS:ää sairastavien potilaiden aneurysmien kirurgisessa hoidossa asennetut aortan tyven proteesit ovat riski endokardiitille (J. Coselli ym. 2014). Tyypin III LDS-potilailla esiintyy myös kirurgista hoitoa vaativaa mitraaliläpän vajaatoimintaa (K. Krohg-Sørensen ym. 2017). Antibioottiprofylaksia on tarpeen potilaille, joilla on käytetty keinomateriaaleja sydänläpän korjauksessa, syanoottinen synnynnäinen sydänvika tai aiemmin sairastettu endokardiitti. Profylaksia on aiheellinen toimenpiteissä, joissa rikotaan limakalvoa tai aiheutetaan muuten merkittävää bakteremian riskiä, kuten subgingivaalisessa hammaskiven poistossa, hampaan poistossa tai periapikaalialueen endodontiassa. (J. Meurman ym. 2008.)

3.2 Lääkitykset ja niiden huomioiminen hammashoidossa

LDS:tä kärsivä potilas tarvitsee antikoagulaatiohoitoa emboliariskin vuoksi, jos on käytetty vierasmateriaaleja sydämen läppien korjauksessa (C. MacCarrick ym. 2014). Antikoagulaatiohoidossa on otettava huomioon verenvuotoriski, ja ennen kirurgisia toimenpiteitä voi olla tarpeen konsultoida hoitavaa lääkäriä (E. Kratunova ym. 2021). Tulehduskipulääkkeitä tulee välttää sekä varfariinia käyttävillä potilailla että uudempien antikoagulanttien kanssa verenvuotoriskin vuoksi (Tulehduskipulääkkeisiin liittyvät vuotoriskit. Vältä viisaasti- suositus. 2017). Kaikki

LDS-tyypit on yhdistetty alentunteeseen luuntiheyteen ja osa potilaista voi hyötyä bisfosfonaateista (A. Guerrerio ym. 2022). Invasiivisessa hammashoidossa bisfosfonaattia käyttävillä potilailla on riski leukaluun osteonekroosille. Myös oikomishoidossa voi ilmetä haasteita, sillä bisfosfonaatit vähentävät luun hajotusta inaktivoimalla osteoklasteja (E. Kratunova ym. 2021). Luun vaihtuvuuden ongelmien vuoksi implanttihoitokin voi olla kontraindikoitua (Tugcenur U. & Busra B. 2018). On keskeistä olla muuttamatta potilaiden verenpaineen hoitotasapainoa lääkityksillä, kuten vasokonstriktoreilla, eikä puuttua verenpainetta sääteleviin lääkityksiin ilman lääkärin konsultointia (MacCarrick ym. 2014). Myös hammaslääketieteessä käytettävissä paikallispuudutteissa oleva adrenaliini voi nostaa äkillisesti verenpainetta, jolloin on syytä käyttää adrenaliinia maltillisesti ja oikealla tekniikalla (B. Davis 2010). Beetasalpaajien verenpainetta säätelevän vaikutuksen lisäksi haittavaikutuksena ilmenee suun kuivumista (S. Honkala. www.terveysportti.fi. 2022).

3.3 Kaularangan instabiliteetti

Ylempien kaulanikamien (C1-C3) epämuodostumat ovat hyvin yleisiä LDS:ssä (76 % potilaista) ja diagnoosin yhteydessä suositellaan kaularangan kuvantamistutkimuksia. Kaularangan epävakaus (16 % potilaista) on usein indikaatio kirurgiselle hoidolle. Leikkauksen jälkeiset komplikaatiot, kuten pseudoartroosi ja niskan epävakaus, ovat yleisiä (S. Fuhrhop ym. 2015.) Ennen niskaa taivuttavia toimenpiteitä, kuten intubointia tai pään voimakasta taivuttamista hammastoimenpiteiden yhteydessä, tulisi kaularangan kuvantamistutkimukset olla tehtynä (B. Loeys ym. 2008).

3.4 Astma- ja allergiaherkkyys

P. Frischmeyer-Guerrerion ja kumppaneiden (2014) 58:n LDS-potilaan aineistossa ruoka-aineallergiaa ilmeni 53 %:lla ja astmaa 45 %:lla. Adrenaliinikynä oli määrätty 19 %:lle ennen LDS-diagnoosia. LDS potilaat ovat alttiita erilaisille immunologisille ongelmille. Veren plasman IgE-, eosinofiili- ja T-auttajasolujen tasot ovat kohonneet. (P. Frischmeyer-Guerrerion ym. 2014.) Astmaatikoilla tulisi saavuttaa hyvä astman

hoitotasapaino, jotta vältyttäisiin astmakohtaukselta hammaslääkärin vastaanotolla (E. Kratunova ym. 2021). Hammaslääketieteessä käytettävät materiaalit saattavat aiheuttaa yliherkkyysreaktioita suussa, ja ihotestit ovat ainoa toimiva tutkimusmenetelmä niiden poissulkemiseksi (D. Ditrichova ym. 2007).

3.5 Ko-operaatio

R. Collinsin ja kumppaneiden (2018) 67 LDS-potilaan aineistossa ilmeni oppimisvaikeuksia 19 %:lla ja uhmakkuushäiriötä 8 %:lla. Keskittymishäiriötä ilmeni jopa 22 %:lla ja ahdistuneisuutta 34 %:lla. Lisääntynyt ahdistuneisuus ja masentuneisuus oli yhtäläistä muihin synnynnäisisiä sydänsairauksia kärsiviin verrattuna. Keskittymishäiriöstä kärsivän lapsen hammaslääkärikäynnit ovat suositeltavaa jakaa useampaan lyhyempään käyntiin, ja silmille aseteltavia videolaseja on mm. suositeltu kooperaation parantamiseksi (K. Fakhruddin ym. 2018).

4. Hammashoito

4.1 Heikentyneeseen suunterveyteen liittyvä elämänlaadun lasku

N. Quynh ym. (2019) tutkivat LDS:n yhteyttä suunterveyteen liittyvään elämänlaatuun. Tutkimukseen osallistui 33 potilasta, joille suoritettiin suunterveyteen liittyvä kysely (OHIP-14), omahoitoon liittyvä kysely ja suun kliininen tutkimus. Tutkimuksessa ilmeni, että oireyhtymästä kärsivillä potilailla on merkittävästi alentunut suunterveyteen liittyvä elämänlaatu. Suun manifestaatioista hampaiden hypersensitiivisyys ja TMJ-oireet, sekä neljän tai useamman manifestaation kumuloituminen on yhdistetty alentuneeseen OHRQoL-arvoon (Oral Health-Related Quality of Life). Tutkimuksen mukaan potilaista kuitenkin 81 % sai säännöllistä hammashoitoa ja 75 % omasi kiitettävät suuhygieniatottumukset. Tämä viittaisi oireyhtymän merkitykseen koetun elämänlaadun vähenemisessä, eikä tilanne ole niinkään suunhoidon laiminlyönnin seurausta. Potilaiden hammashoidossa on keskityttävä varsinkin merkittävästi elämänlaatua alentavien tekijöiden, hypersensitiivisyyden ja TMJ-ongelmien, hoitoon.

4.2 Suulakihalkion hoito

Suulakihalkio tulisi korjata kirurgisesti 18 kuukauden kuluttua syntymästä. Ideaalein aika olisi noin 10-12 kuukauden iässä, jotta lapsi ei jäisi jälkeen puheen kehityksessä. Tätä aikaisempi korjaus arpikudoksineen voi puolestaan vaikuttaa negatiivisesti maxillan kasvuun. (A. Dao & S. Goudy. 2016.) Halkioissa, joissa kudospuutos ulottuu alveoliharjanteen alueelle, tehdään luunsiirtoleikkaus 9-11 vuoden iässä. Näin korjataan alueen luunpuutos ja turvataan alueen pysyvien hampaiden puhkeaminen. Keskikasvojen hypoplasia ei välttämättä aina korjaannu pelkällä oikomishoidolla ja voidaan tarvita ortognaattista kirurgiaa. Lähes kaikki halkiopotilaat tarvitsevat oikomishoitoa. Potilailla ilmenee usein hampaiden puutoksia, joita voidaan korjata ortodonttisesti tai proteettisesti. Suomessa huuli- ja suulakihalkioiden hoito on keskitetty jo vuonna 1948. Hoito on hyvin moniammatillista ja Helsingin

yliopistollisen keskussairaalan huuli- ja suulakihalkiokeskuksen hoitotiimiin kuuluu plastiikkakirurgeja, leukakirurgeja, korva-, nenä-, ja kurkkutautilääkäreitä, puheterapeutteja ja oikomishoidon erikoishammaslääkäreitä. (J. Rautio ym. 2010.)

4.3 Oikomishoito

LDS:tä kärsivät potilaat tarvitsevat aikaista oikomishoidon erikoishammaslääkärin arviointia (P. Jani ym. 2020). Korkea ja kapea suulaki aiheuttaa useita ongelmia purennassa (U. Tugcenur & B. Busra, 2018). LDS:ssä esiintyvät purentavirheet, kuten II-luokan malokkluusio, ristipurennat, ahtaus ja maxillan hypoplasia ovat indikaatioita aikaiselle oikomishoidolle (I. Pietilä ym. 2008). On huomioitavaa, että jo nuorilla LDS:tä kärsivillä potilailla voi olla bisfosfonaattilääkitys, jolloin luun osteoklastien inaktivoituminen voi olla haaste oikomishoidossa (E. Kratunova ym. 2021). Oikomishoidolla on mahdollisuuksia obstruktiivisen uniapnean hoidossa. Stimuloimalla alaleuan kasvua toiminnallisilla kojeilla voidaan mahdollisesti vaikuttaa kasvavilla uniapnean kehittymiseen, mutta luotettavaa tutkimustietoa ei ole vielä riittävästi. (R. Bariani ym. 2022.)

4.4 Kiilteen kehityshäiriöiden ja hypersensitiivisyyden hoito

Aikainen diagnosointi ja liitännäisongelmia ehkäisevä hoito ovat keskeisiä kiilteen kehityshäiriöiden hoidossa. Oireyhtymissä, joihin liittyy kiilteen kehityshäiriöitä, puhkeavat hampaat on arvioitava kiillevaurioiden varalta. Kiilteen hypoplasiasta kärsivien hampaat ovat suositeltavaa fluorilakata 3–6 kuukauden välein kohonneen kariesriskin vuoksi. Hampaan heikon rakenteen vuoksi restauraatioiden saumavuodot ovat yleinen ongelma ja yhdistelmämuovit sidostuvat huonosti. Hampaiden teräskruunutuksen on todettu olevan hyvin kestävä ratkaisu ja sillä pystytään vaikuttamaan myös alentavasti hampaiden kohonneeseen sensitiivisyyteen. (W. Seow 2014.) Myös hypersensitiivisyyden osalta ehkäisy on tärkeää. Tulee välttää hampaiden liian voimakasta harjaamista ja karheita hammastahnoja. Sensitiivisten

hampaiden hoitoon voidaan käyttää hammastahnoja, joissa on dentiinitubuluksia peittäviä aineita, kuten strontiumia, tai hermoimpulssien johtumista estäviä aineita, kuten kaliumnitraattia. Sidosaineilla on todettu olevan hypersensitiivisyyden hoidossa tehokas vaikutus noninvasiivisena hoitomuotona. (D. Clark & L. Levin 2016.)

4.5 Purentaelimen toimintahäiriön hoito

TMJ:n poikkeavuudet ovat LDS:tä kärsivillä potilailla kiilteen kehityshäiriöiden ohella toinen merkittävä tekijä, joka laskee suunterveyteen liittyvää elämänlaatua ja johon hoidoissa tulisi keskittyä (Q. Nguyen ym. 2019). TMD-diagnoosi perustuu tarkkoihin anamnestisiin ja kliinisiin tutkimustietoihin, joita voidaan tarvittaessa täydentää kuvantamistutkimuksilla. TMD:n hoidossa informoinnilla, liikeharjoituksilla, purentakiskoilla ja tarvittaessa kipulääkkeillä päästään hyvään hoitotulokseen, ja vain 10-15 % vaatii vaativampia hoitoja, kuten psykologisia ja kirurgisia hoitomuotoja. (Purentaelimistön kipu ja toimintahäiriöt (TMD), käypähoito-suositus, 2021).

5. Loeys-Dietzin oireyhtymästä kärsivien tuki

5.1 Vertaistuki

Harvinaisia sairauksia sairastavien on usein vaikea löytää vertaistukea. Loeys-Dietzin oireyhtymää ja muita Marfanin kaltaisia oireyhtymiä sairastavat saavat tietoa ja tukea Suomen Marfan yhdistys ry:ltä. Suomen Marfan yhdistys ry on vuonna 1992 perustettu potilasyhdistys, joka jakaa tietoa perinnöllisistä sidekudossairauksista ja ajaa oireyhtymistä kärsivien etua. Yhdistys järjestää tapaamisia sekä järjestää yhteistyötä Euroopan Marfan-verkoston kanssa. Sivustolta löytyy paljon hyödyllisiä linkkejä ja yhdistyksen jäseneksi voi hakea nettisivuilla. Järjestöä voi myös tukea liittymällä kannattajajäseneksi. (www.marfan.fi. N. D.) ”Harvinaiset”-verkosto pyrkii parantamaan harvinaisia sairauksia sairastavien potilaiden asemaa Suomessa ja tekee yhteistyötä Euroopan muiden sairausyhteisöjen kanssa. Sivustolta saa myös haettua vertaistukea. Verkossa saatava vertaistuki avaa mahdollisuuksia tavoitettavuudellaan ja helppoudellaan. (www.harvinaiset.fi. N.D.)

5.2 Sosiaali- ja terveyspalvelujen tarjoama tuki

Toimintakykyyn vaikuttavissa sairauksissa saa tukea sosiaaliturvajärjestelmältä. Saatava tuki ei perustu diagnooseihin vaan yksilölliseen tilannearvioon (www.harvinaiset.fi. N.D). Tukien määrään vaikuttaa tuen tarve, jonka määrittää lääkärintodistus. Vaikeissa sairauksissa kuntoutus- ja palvelusuunnitelma on viranomaisten velvollisuus. Monimuotoisissa sairauksissa tuki haetaan tietyn ongelman erikoisalan lääkäriltä erikseen. Terveydenhuollon sosiaalityöntekijä neuvoo potilasta mahdollisista etuuksista. Myös potilasyhdistykset neuvovat tuen hakemisessa. (Terveyskylä.fi. 3.6.2022.)

6. Pohdinta ja ohjeita suun terveydenhuollon ammattilaisille

Loeys-Dietz-oireyhtymästä kärsivien hammashoidossa on hyvin paljon huomioon otettavia asioita. On tärkeää huomioida potilaan yksilöllisiä oireyhtymän oireita, sillä oireyhtymän ilmeneminen voi poiketa yksilöllisesti hyvinkin suuresti. LDS:n tyypeissä 1 ja 2 on usein terveydelle vakavampia ilmenemismuotoja kuin tyypeissä 4 ja 5, mutta myös saman alatyypin sisällä ilmiasu voi vaihdella huomattavasti. Tärkeää on kuitenkin, että sydämen ja kaularangan tutkimukset ovat tehtynä kaikilta merkittävien komplikaatioriskien vuoksi. Akuutteihin tilanteisiin on syytä varautua vastaanotolla, mutta useimmat ovat vältettävissä huolellisella anamneesilla ja hoidolla. Oireyhtymästä kärsivän potilaan hoitohistoria tulisi olla hyvin tiedossa. Esimerkiksi aorttaan ja sydämen läppiin tehty kirurgia vaikuttaa merkittävästi hammaslääkärin työskentelyyn ja potilailla voi olla hoitoon vaikuttavia lääkityksiä. Aina on arvioitava toimenpiteestä aiheutuvaa infektio- ja vuotoriskiä sekä potilaskohtaisia riskejä. Kynnys konsultoida tarvittaessa hoitavaa lääkäriä tai erikoissairaanhoitoa tulisi pitää hyvin matalana.

Pään ja suun alueella on useita oireyhtymän manifestaatioita. Hammaslääkäri voi olla avainasemassa oireyhtymän havaitsemisessa ja potilaan tutkimuksiin ohjeistamisessa. Aikainen diagnosointi on tärkeää, sillä oireyhtymään liittyvä aortan aneurysma on äkkikuoleman riski jo nuorella iällä. Korkea ja kapea suulaki, sekä retrognaattinen alaleuka aiheuttavat useita ongelmia. Nämä ovat hyvin tyypillisiä piirteitä LDS:stä kärsivillä ja potilaat olisi syytä lähettää herkästi oikomishoidon erikoishammaslääkärin arvioon. LDS:tä kärsivät tarvitsevat usein apua myös hampaiden hypersensitiivisyyteen ja leukanivelen kiputiloihin. Omahoidon tärkeys korostuu, kun potilaalla on kiilteen kehityshäiriöitä, parodontiitin riski ja endokardiittiriski.

Lähteet

Almpani K, Liberton D, Jani P ym. Loeys-Dietz and Shprintzen-Goldberg syndromes: analysis of TGF-β-opathies with craniofacial manifestations using an innovative multimodality method. J Med Genet. 2022 59(10):938–946.

Azoulay-Avinoam S, Bruun R, MacLaine J ym. An overview of craniosynostosis craniofacial syndromes for combined orthodontic and surgical management. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2020 32(2):233–247.

Bariani R, Bigliazzi R, Cappellette Junior M ym. Effectiveness of functional orthodontic appliances in obstructive sleep apnea treatment in children: literature review. Braz J Otorhinolaryngol. 2022 88(2):263-278.

Chi L, Comyn F, Mitra N ym. Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. The European Respiratory Journal. 2011 38(2) 348–358.

Christensen K, Juel K, Herskind A ym. Long term follow up study of survival associated with cleft lip and palate at birth. BMJ 2004 328:1405-1406.

Clark D & Levin L. Non-surgical management of tooth hypersensitivity. Int Dent J. 2016 66(5):249-256.

Collins R, Flor J, Tang X ym. Parental-reported neurodevelopmental issues in Loeys-Dietz syndrome. Research in Developmental Disabilities. 2018 83:153–159.

Coselli J, Hughes M, Green S ym. Valve-sparing aortic root replacement: early and midterm outcomes in 83 patients. Ann Thorac Surg. 2014 97(4):1267-1273.

Dao A & Goudy S. Cleft palate repair, gingivoperiosteoplasty, and alveolar bone grafting. Facial Plast Surg Clin North Am. 2016 24(4):467-476.

Davis B. What dose of epinephrine contained in local anesthesia can be safely administered to a patient with underlying cardiac disease during a dental procedure? Canadian Dental Association. 2010 76:36.

Ditrichova D, Kapralova S, Tichy M ym. Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2007 151(2):333-339.

Fakhruddin K, ElBatawi H & El-Damanhoury H. Behavioral management using sequenced treatment paradigm and audiovisual distraction during dental treatment in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Eur J Dent. 2018 12(2):262–268.

Frischmeyer-Guerrerio P, Guerrerio A, Oswald G ym. TGFβ receptor mutations impose a strong predisposition for human allergic disease. Sci Transl Med. 2013 24(5):195.

Fuhrhop S, McElroy M, Dietz H ym. High prevalence of cervical deformity and instability requires surveillance in Loeys-Dietz syndrome. J Bone Joint Surg Am. 2015 4;97(5):411–419.

Gouda P, Kay R, Habib M ym. Clinical features and complications of Loeys-Dietz syndrome: A systematic review. International Journal of Cardiology. 2022 362:158–167.

Guerrerio A, Mateja A, Rasooly M ym. Predictors of low bone density and fracture risk in Loeys-Dietz syndrome. Genet Med. 2022 24(2):419-429.

Harvinaiset-verkosto. www.harvinaiset.fi. Viitattu 9.5.2023.

Honkala S. Lääkkeiden vaikutus suun terveyteen. www.terveyskirjasto.fi. Kustannus Oy Duodecim. 2022.

Hukki J, Saarinen P & Kangasniemi M. Yksinkertaiset kraniosynostoosit. Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim. 2007 123(8):969-978.

Jani P, Nguyen Q, Almpani K ym. Severity of oro-dental anomalies in Loeys-Dietz syndrome segregates by gene mutation. J Med Genet. 2020 57(10):699–707.

Jayesh S & Bhat W. Mandibular advancement device for obstructive sleep apnea: An overview. J Pharm Bioallied Sci. 2015 7(1):223-225.

Jeon J, Christensen J, Chisholm J ym. Audiologic and otologic clinical manifestations of Loeys-Dietz syndrome: A heritable connective tissue disorder. Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 166(2):357–362.

Johnson D & Wilkie A. Craniosynostosis. Eur J Hum Genet. 2011 19(4):369–376.

Kaitila I. Loeys-Dietz-Oireyhtymä. Invaliidiliitto.fi. 2014.

Kettunen R. Endokardiitti (sydänläppien tulehdus). www.terveyskirjasto.fi. Kustannus Oy Duodecim. 3.12.2020.

Keyvanfar C, Priyam J, Denise L ym. Progressive mandibular condylar defects in the Loeys-Dietz syndrome murine model. International Association for Dental Research, Abstract archives. 2020 id2405.

Kratunova E, Zhang I & Fonseca M. Dental Considerations in Patients with Loeys-Dietz Syndrome: A Review of the Literature and Case Report. The Journal of Clinical Pediatric Dentistry. 2021 45(3):193-198.

Kurppa K, Lohi O, Vornanen M ym. Ruoansulatuskanavan eosinofiiliset sairaudet. Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim. 2012 128(3):275-282.

Kosowski T, Weathers W, Wolfswinkel E ym. Cleft palate. Semin Plast Surg. 2012 26(4):164–169.

Krohg-Sørensen K, Lingaas P, Lundblad R ym. Cardiovascular surgery in Loeys-Dietz syndrome types 1-4. Eur J Cardiothorac Surg. 2017 52(6):1125–1131.

Leppäniemi A, Lukinmaa PL & Alaluusua S. Nonfluoride hypomineralizations in the permanent first molars and their impact on the treatment need. Caries Res. 2001 35(1):36–40.

Loeys B & Dietz H. Loeys-Dietz syndrome. GeneReviews 2008 28(16):576–587.

Luo X, Deng S, Jiang Y ym. Identification of a pathogenic TGFBR2 variant in a patient with Loeys–Dietz syndrome. Front Genet. 2020 11:479.

MacCarrick G, Black J, Bowdin S ym. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. Genet Med. 2014 16(8):576–587.

Meester J, Verstraeten A, Schepers D ym. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. Ann Cardiothorac Surg. 2017 6(6):582–594.

Meurman J, Lumio J, Valtonen ym. Bakteeriendokardiitin uusi antibioottiprofylaksisuositus. Suomen Lääkärilehti 2008 63:2792-2794.

Monasterio F, Molina F, Sigler A ym. Maxillary growth in children after early facial bipartition. J Craniofac Surg. 1996 7(6):440–448.

Nguyen Q, Duverger O & Mishra R. Oral health-related quality of life in Loeys-Dietz syndrome, a rare connective tissue disorder: an observational cohort study. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019 14:291.

Pietilä I, Pietilä T, Pirttiniemi P ym. Orthodontists' views on indications for and timing of orthodontic treatment in Finnish public oral health care. Eur J Orthod. 2008 30(1):46-51.

Rautio J, Somer M, Pettay M ym. Huuli- ja suulakihalkioiden hoidon suuntaviivoja. Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim. 2010 126(11):1286–1294.

Saari P, Kärkkäinen J, Karjalainen J ym. Loeys-Dietzin oireyhtymä. Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim. 2020 136(22):2548-2551.

Seow W. Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic science research and clinical management. Aust Dent J. 2014 59(1):143-154.

Shakir S, Hoppe IC & Taylor JA. State-of-the-art hypertelorism management. Clin Plast Surg. 2019 46(2):185–195.

Suomen Marfan-yhdistys ry. www.marfan.fi. Viitattu 2.5.2023.

Tan E, Offoha R, Oswald G ym. Increased fracture risk and low bone mineral density in patients with loeys-dietz syndrome. Am J Med Genet. 2013 161A:1910–1914.

Terveyskylä. Sosiaalietuudet harvinaissairaan talouden turvana. www.terveyskyla.fi. Viitattu 21.5.2023.

Tugcenur U & Busra B. Dental approach in individuals with Loeys-Dietz syndrome: A mini review. Biomed J Sci & Tech Res. 2018 5(3):4534-4536.

Tulehdukipulääkkeisiin liittyvät vuotoriskit. Vältä viisaasti suositus. Suomalainen lääkäriseura Duodecim. 2017 (viitattu 15.3.2023). www.kaypahoito.fi.

Yamada S, Tsushima K, Kinoshita M ym. Mouse model of Loeys-Dietz syndrome shows elevated susceptibility to periodontitis via alterations in transforming growth factor-beta signaling. Front Physiol. 2021 12:715687.