

KATSAUSARTIKKELI Suom Lääkäril 2025;80:e43468, www.laakarilehti.fi/e43468

Liikakasvuisuutta aiheuttavat oireyhtymät ovat moninaisia

- Liikakasvuisuutta aiheuttaa heterogeeninen ja lukumäärältään kasvava joukko harvinaisia oireyhtymiä. Uusia tautigenejä tunnistetaan edelleen.
- Näihin oireyhtymiin liittyy kasvuhäiriön lisäksi yleensä kehityshäiriö. Joskus ne aiheuttavat tunnistettavia kasvonpiirteitä, verisuoniepämuodostumia, hyperinsulinismia tai kasvainalttiutta.
- Oireyhtymät voidaan jaotella symmetrisiin ja epäsymmetrisiin
- Liikakasvuisuutta aiheuttavien oireyhtymien diagnoosi on geneettinen.

Sonja Strang-Karlsson, Kristiina Avela 16.5.2025 09.00



VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus



Kuuntele

Liikakasvuisuutta aiheuttavat oireyhtymät (tai suurikasvuisuusoireyhtymät, englanniksi overgrowth disorders) muodostavat heterogeenisen ryhmän harvinaisia sairauksia, joille ominaista on suurikokoisuus.

Muita tyypillisiä piirteitä ovat kehitysviive, verisuoniepämuodostumat ja hyperinsulinismi. Syöpäalttius liittyy osaan oireyhtymistä ja ilmenee pääasiassa blastoomatyyppeinä kasvaimina lapsuudessa, mikä korostaa tarkan ja varhaisen diagnoosin tärkeyttä (1,2).

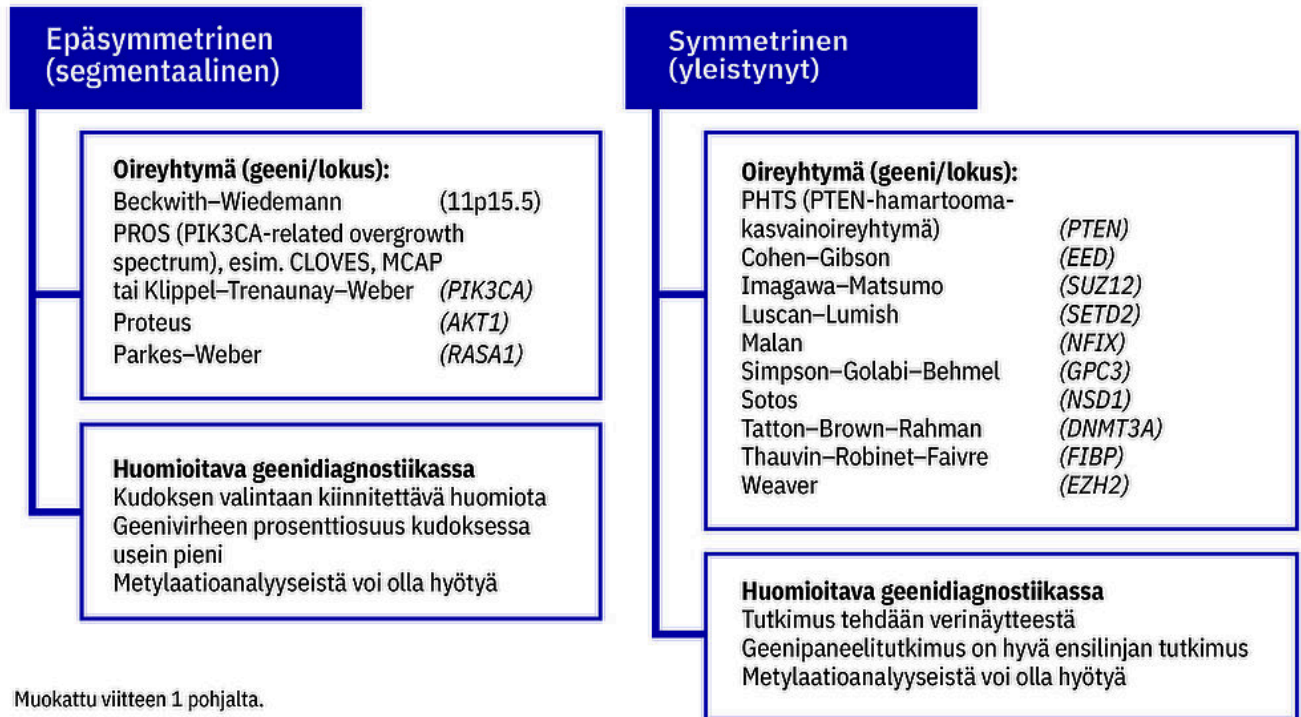
Liikakasvu voi ilmetä raskauden aikana ja esiintyä jo syntyessä tai ilmetä vasta syntymän jälkeen kiihtyvänä kasvuna yleensä kahden ensimmäisen elinvuoden aikana (3).

Liikakasvu voi olla symmetristä (yleistynyt) tai epäsymmetristä (segmentaalinen). Jako on karkea, ja ryhmien välillä on päällekkäisyyttä, mutta lähestymistapa voi auttaa diagnostiikassa (kuvio 1) (1).

KUVIO 1.

Valikoituja esimerkkejä liikkasvuisuusoireyhtymistä

Jaoteltu liikkasvun jakauman mukaan.



Symmetrinen liikkasvu ilmenee pääsääntöisesti sopusuhtaisena pitkäkasvuisuutena ja/tai isopäisyytenä: vähintään +2 keskihajonnan (SD) poikkeamana samanikäisten ja samaa sukupuolta olevien keskiarvosta. Taustalla oleva geenimuutos esiintyy kaikissa tai lähes kaikissa elimistön soluissa.

Epäsymmetrinen liikkasvu rajoittuu tiettyyn kehon alueeseen (esimerkiksi toiseen raajaan). Se aiheutuu geenimuutoksesta, joka on mosaiikkimuotoinen eli syntynyt hedelmöityksen jälkeen ja esiintyy vain osassa elimistön soluista (1).

Liikkasvuisuusoireyhtymiä on kuvattu lukuisia, vaikka ne ovat lyhytkasvuisuusoireyhtymiin verrattuna harvinaisia. Esittelemme aiheen nostamalla esiin kolme esiintyvyytensä perusteella tärkeää oireyhtymää sekä PIK3CA-liikkasvuisuusoireyhtymän, jonka merkitys korostuu uuden lääkehoidon ansiosta.

Katsauksen ulkopuolelle on rajattu endokrinologiset liikkasvun syyt, joskus syntymänjälkeistä pitkäkasvuisuutta aiheuttava Klinefelterin oireyhtymä sekä pitkäraajaisuutta aiheuttava Marfanin oireyhtymä, joka luokitellaan sidekudossairaudeksi.

Beckwith–Wiedemannin oireyhtymä

Beckwith–Wiedemannin oireyhtymä (BWS, MIM #130650, ORPHA:116) on monioireinen kokonaisuus, johon liittyvät ennen syntymää havaittava suurikasvuisuus, suuri kieli, vatsanpeitteiden alueen poikkeavuudet (napanuoratyrä, erkauma) ja vastasyntyneen hypoglykemia.

Oireyhtymään liittyvä toispuoleinen liikkasvu (hemihyperplasia) saattaa olla havaittavissa heti syntymässä tai tulla ilmeiseksi vasta myöhemmin. Se voidaan todeta kehon osissa segmentaalisesti tai joissain kudoksissa tai elimissä (organomegalia).

BWS-raskaudessa on usein runsaasti lapsivettä, ja lapsi syntyy ennenaikaisesti ja suurikokoisena. Vastasyntyneen hypoglykemia on tavallisesti lievä ja ohimenevä, mutta saattaa hoitamattomana uhata ennustetta. Suurikasvuisuus taittuu lapsuudessa, ja aikuisena pituus asettuu normaaliin vaihteluväliin. Neurologinen kehitys on normaalia.

Osalla potilaista oireyhtymään liittyy suurentunut kasvainten riski (Wilmsin kasvain, hepatoblastooma, neuroblastooma ja lisämunuaiskuoren karsinooma).

BWS:n yleisyyden väestössä on arvioitu olevan 1:10 000. Tämä lienee aliarvio, sillä lieväoireiset henkilöt saattavat jäädä diagnosoimatta. Useiden tutkimusraporttien mukaan hedelmöityshoidoilla alkunsa saaneilla lapsilla todetaan BWS hieman useammin kuin spontaaniaikuisista raskauksista syntyneillä lapsilla (4).

BWS aiheutuu tavallisimmin metylaatiomuutoksista kromosomialueella 11p15.5. Valtaosalla potilaista todetaan IC2-alueen maternaalinen metylaatiopuutos. Metylaatiopoikkeavuudet eivät muuta perimän emäsjärjestystä. Ne syntyvät alkiokehityksen varhaisessa vaiheessa siten, että geenin läheisyyteen liittyy metylyliryhmä (-CH₃), joka vaikuttaa geenin ilmentymiseen. Metylaatiopoikkeavuudet eivät pääsääntöisesti ole perinnöllisiä.

BWS:n taustalta tunnetaan myös muita metylaatiomuutoksia kuin edellä mainittu, ja lisäksi oireyhtymä voi aiheutua *CDKN1C* -geenivirheistä, 11p15.5-alueen kromosomitason muutoksista ja paternaalisesta uniparentaalisesta disomiasta, jossa molemmat vastinkromosomit ovat peräisin isältä.

BWS-potilaista 80 %:lta tunnistetaan oireyhtymän aiheuttaja geenitasolla. Tällä hetkellä diagnostisia tutkimuksia ei ole saatavilla Suomesta, ja näytteet tutkitaan ulkomailla.

Tarkan aiheuttajamekanismin tunnistaminen on merkityksellistä, sillä kasvainten riski vaihtelee taudinaiheuttajamekanismin mukaan. Potilaille, joille seuranta katsotaan aiheelliseksi, järjestetään vatsan kaikututkimus kolmen kuukauden välein, kunnes seitsemän vuoden ikä täyttyy (2).

Diagnostiikka perustuu kliinisiin piirteisiin ja geenitestaukseen (taulukko 1).

PIK3CA-liikakasvoireyhtymät

PIK3CA -geenivirheet aiheuttavat erilaisia liikakasvoireyhtymiä. Englanninkielisessä kirjallisuudessa käytetään nimitystä ”PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS)”. Tähän kirjoon kuuluvat esimerkiksi MCAP- (megalencefalia, kapillaarinen malformaatio) ja CLOVES-oireyhtymät, jotka ovat vaikeita ja hyvin monioireisia. Toisaalta tähän kirjoon kuuluu myös yksittäisen raajan tai sormen suurikasvuisuus.

Liikakasvua voi siis esiintyä aivojen, raajojen, vartalon tai kasvojen alueella tai ainoastaan yksittäisissä varpaissa tai sormissa. Liikakasvu on tyypillisesti epäsymmetristä. Oireyhtymiin voi liittyä verisuonien tai imunestesuonien epämuodostumia ja myös lipomatoottista liikakasvua. Näihin oireyhtymiin liittyy usein kehitysviive, aivojen kortikaalinen dysplasia, vesipäisyys ja epilepsia.

PIK3CA -geenivirheistä aiheutuvat liikakasvoireyhtymät ovat tyypillisesti mosaiikkimuotoisista geenivirheistä aiheutuvia. Geenivirheen esiintymisaste (prosenttiosuus) vaihtelee eri kudoksissa, ja sitä ei välttämättä todeta kaikissa kudoksissa ollenkaan.

Jos on vahva kliininen epäily *PIK3CA* -geenivirheestä, voidaan tehdä kohdennettu geenitutkimus tai vaihtoehtoisesti geenipaneelitutkimus tai eksomisekvensointi. Testattavaksi kudokseksi kannattaa valita esimerkiksi ihosoluja alueelta, jolla oireyhtymä ilmenee.

PIK3CA -geenivirhettä saadaan harvoin osoitettua verinäytteestä geenivirheen mosaiikkimuotoisuuden vuoksi. Tulevaisuudessa diagnostiikassa hyödynnettäen nestebiopsiaa eli verenkierron solunulkoisen DNA:n (cell-free DNA, cf-DNA) tutkimista (5).

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA on vastikään hyväksynyt alpelisibihoidon PIK3CA-liikakasvuoireyhtymässä. Alpelisibi suun kautta annettuna vähentää *PIK3CA* -geenivirheistä johtuvaa liikakasvua ja pienentää verisuoniepämuodostumia, mutta sen vaikutuksista neurologisiin oireisiin ei ole vielä tietoa (6).

PIK3CA-liikakasvuoireyhtymän esiintyvyyttä ei tunneta. Oirekokonaisuudet ovat harvinaisia ja oireiltaan hyvin vaihtelevia.

Sotosin oireyhtymä

Sotosin oireyhtymälle (MIM #117550, ORPHA:821) on ominaista symmetrinen suurikokoisuus, suuripäisyys ja tunnusomaiset kasvopiirteet (kuva 1) sekä oppimisvaikeudet ja usein lievä kehitysvammaisuus. Esiintyvyyks on 1:14 000.

Suurikasvuisuus alkaa usein ennen syntymää. Syntymäpituus ja päänympäryys voivat olla suurentuneet syntymäpainon ollessa normaali. Lapsuudessa pituuskasvu tyypillisesti kiihtyy, ja valtaosalla pituus ja/tai päänympäryys ylittää +2 SD -käyrän. Luustoikä voi olla kalenteri-ikää edellä. Pituuskasvu tasaantuu murrosiässä, ja aikuispituus on usein normaalin ylärajoilla (7,8).

Sotosin oireyhtymää sairastavat lapset saavuttavat kehityksen virstanpylväät ikätovereitaan myöhemmin. Oireyhtymä vaikuttaa älylliseen kehitykseen lähes kaikilla, mutta kirjo on laaja vaihdellen lievistä oppimisvaikeudesta kehitysvammaisuuteen (7,8).

Oireyhtymään voi kuulua monia muitakin oireita, kuten vastasyntyneisyyskauden hyperinsulinismi ja hypoglykemia, hypotonia ja syömisvaikeudet, huonokuuloisuus, sydämen ja munuaisten rakennepoikkeavuudet, skolioosi, ennenaikainen puberteetti, hampaiden puhkeamisen häiriöt, kohtausoireet ja epilepsia, isot kädet ja jalat sekä autismitilanjon oireet.

Syövän riski on lievästi suurentunut (3 %), ja raportoitujen kasvainten kirjo on laaja. Erityistä syöpäseurainta ei suositella (7,9).

Valtaosa tapauksista on seurausta sattumalta syntyneestä uudesta (de novo) geenivirheestä joko siittiössä tai munasolussa. Geenivirheet sijaitsevat *NSD1* -geenissä. Sotos-henkilöltä oireyhtymä periytyy eteenpäin vallitsevasti.

NSD1 -geeni koodittaa histonimetyylitransferaasia. Se kuuluu epigeneettisiin säätelygeneihin, jotka säätävät tiettyjen muiden geenien ilmentymistä vaikuttamatta suoraan perimän emäsjärjestykseen (3). Diagnostiikka perustuu geenitestaukseen, sillä virallisia kliinisiä diagnostisia kriteerejä ei ole julkaistu.

TAULUKKO 1.

Beckwith–Wiedemannin diagnostiset kriteerit

Jos potilas saa neljä pistettä tai enemmän, voidaan asettaa kliininen Beckwith–Wiedemann diagnoosi. Jos potilas saa kaksi pistettä tai enemmän, edetään geneettiseen testaukseen.

Pääkriteerit (kaksi pistettä/oire)

Suuri kieli

Vastasyntyneen napanuoratyry (omfaloseele)

Toispuoleinen liikakasvu

Multifokaalinen ja/tai bilateraalinen Wilmsin kasvain tai nefroblastomatoosi

Hyperinsulinismi

Lisämunuaisen kuorikerroksen solujen suurentuminen, istukan mesenkymaalinen dysplasia tai haiman adenomatoosi

Sivukriteerit (yksi piste/oire)

Syntymäpaino yli +2 SD

Kasvojen alueen nevus simplex (hiussuonten epämuodostuma)

Runsas lapsiveden määrä ja tai suuri istukka

Korvalehden poimut tai kuopat

Ohimenevä hypoglykemia (alle viikon kestävä)

Kasvaimet (neuroblastooma, rabdomyosarkooma, yksipuoleinen Wilmsin kasvain, hepatoblastooma, lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooma tai feokromosytooma)

Suuret munuaiset tai suuri maksa

Napatyry ja/tai vatsalihasten erkauma

Uudelleenjulkaistaan CC BY 4.0 -lisenssin nojalla artikkelista Brioude F, Kalish JM, Mussa A ym. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith–Wiedemann syndrome: an international consensus statement. Nat Rev Endocrinol 2018;14:229–49.

PTEN-hamartooma-kasvainoireyhtymä

PTEN-hamartooma-kasvainoireyhtymä (PHTS, MIM #158350, ORPHA: 306498) on harvinainen ja monimuotoinen oireyhtymä, joka johtuu *PTEN*-kasvunrajoitegeenin ituradan geenivirheestä. Nykyään käytetty termi PHTS kattaa aiemmin käytetyt kliiniset alaryhmät, kuten Cowdenin ja Bannayan–Riley–Ruvalcaban oireyhtymät sekä Proteus-oireyhtymän (10).

Esiintyvyys on tuntematon. Hollantilaisessa pediatriassa aineistossa esiintyvyys oli 1:20 000 (Schieving, Jolanda, henkilökohtainen tiedonanto).

PHTS altistaa kudosten liikakasvulle ja monenlaisille hyvän- ja pahanlaatuisille kasvaimille. Oirekuvaan kuuluu useimmiten suuripäisyys ja joskus kehitysviive ja autismi, ihon ja limakalvojen muutokset (kuten oraallinen papillomatoosi), kilpirauhassairauksia, suolistopolyppejä tai verisuoniepämuodostumia.

Potilailla on lisääntynyt riski sairastua rinta-, kilpirauhas-, kohtu- munuais- ja suolistosyöpään sekä melanoomaan (11). Syöpäriskit koskevat aikuisikää, joskin kilpirauhassyövän riski kasvaa jo ennen sitä. Aikuisten PHTS-potilaiden syöpäseurannasta on julkaistu suositus (10), mutta lapsille vastaavaa ei ole.

PHTS:n esiintyvyyttä ei tunneta. Geenidiagnostiikan yleistyttyä on käynyt ilmeiseksi, että oireyhtymä on luultua yleisempi. Lapsuudessa suuripäisyys on usein diagnoosiin johtava oire, kun taas aikuisilla epäily herää tavallista nuoremmalla iällä sairastetusta syövästä ja suvun syöpätapauksista.

Oirekuvan laajan vaihtelun vuoksi potilaiden tunnistaminen ja taudinkulun ennustaminen on haasteellista. Kliinisiä diagnostisia kriteerejä ja työkaluja *PTEN*-geenivirheen todennäköisyyden arviointiin on kehitetty (www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore) (12).

Lapsuudessa diagnosoidun PHTS:n luonnollisesta kulusta on rajallisesti tietoa. Tarkkaan ei tiedetä, millaisia aikuisiän syöpäriskejä siihen liittyy. Arviot tarkentunevat tutkimustiedon karttuessa.

PHTS periytyy vallitsevasti. Yli puolella *PTEN*-geenivirhe on syntynyt de novo. Ei kuitenkaan ole harvinaista, että geenivirhe on peritty vanhemmalta, jonka diagnoosi selviää vasta lapsen diagnoosin yhteydessä.

Lopuksi

Jos potilaan pituuskasvu poikkeaa selvästi odotetusta tai jos hänellä on silmännähtävä vartalon tai raajan epäsymmetria tai jonkin ruumiinosan liikakasvu, diagnostiset selvitykset ovat aiheellisia.

Pituusseula rikkoontuu, jos suhteellinen pituus poikkeaa jompaankumpaan suuntaan vähintään 2,3 SD:tä odotuspituudesta – tai 2,7 SD:tä iän mukaisesta keskipituudesta silloin, kun odotuspituus ei ole tiedossa. Syntymäpituus, -paino ja -pänympäryys määritetään raskauden keston ja sukupuolen perusteella. Yli +2 SD:n syntymäkokoja pidetään suurena (13).

KUVA 1.

Sotosin oireyhtymä



Tyypilliset kasvonpiirteet ovat parhaiten tunnistettavissa ennen kouluikää. Otsa on monesti korkea ja korostunut, hiusraja korkea ja hiukset harvat otsalla ja ohimoilla. Kallo voi olla pitkänomainen, kasvot pitkät ja kapeanmalliset, luomiraot alaspäin vinot ja leuka pitkä sekä terävä.

Piirros: Mika Avela.

Kun on suljettu pois symmetrisen liikkakasvun tavallisimmat syyt, kuten lihavuus, ennenaikainen puberteetti, lisämunuaisen synnynnäinen liikkasvu ja kilpirauhasen liikatoiminta, keskussairaaloiden lastenlääkärit voivat järjestää potilaalle verinäyttestä tehtävän uuden sukupolven sekvensointiin (next generation sequencing) perustuvan liikkasvuisuus-geenipaneelitutkimuksen. Siinä arvioidaan noin 30 geenin emäsjärjestys.

Mikäli tutkimuksella ei saada oirekokonaisuuden tarkkaa aiheuttajaa kiinni tai potilaalla on selkeä epäsymmetrinen liikkasvu, hänet voidaan ohjata perinnöllisyyslääkärin vastaanotolle. Siellä voidaan arvioida tarvetta esimerkiksi eksomisekvensointiin, metylaatiotutkimuksiin ja geneettisiin tutkimuksiin muita kudoksenäytteitä käyttämällä.

Tarkka diagnoosi on tärkeä, koska se vaikuttaa potilaan seurantaan ja hoitoon ja tuo tietoa ennusteesta. Se mahdollistaa myös toistumisriskin arvion sekä pohdinnan perheen perustamisen vaihtoehtoista.

Kirjoittajat

Sonja Strang-Karlsson
LT, dosentti, perinnöllisyyslääketieteen ja lastentautien erikoislääkäri
Hus Diagnostiikkakeskus, kliinisen genetiikan yksikkö ja ERN-ITHACA

Kristiina Avela
LT, dosentti, kliininen opettaja, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Turun yliopisto, biolääketieteen laitos ja Tyksin perinnöllisyyslääketieteen poliklinikka

Sidonnaisuudet

Sonja Strang-Karlsson: Luentopalkkiot (Folkhälsan).

Kristiina Avela: Ei sidonnaisuuksia.

Kirjallisuutta

- 1 Klein SD, Nisbet A, Kalish J. Overgrowth syndromes, diagnosis and management. *Current Opinion Pediatrics* 2023;35:620–30. doi.org/10.1097/MOP.0000000000001298
- 2 Brioude F, Kalish JM, Mussa A ym. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith–Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:229–49. doi.org/10.1038/nrendo.2017.166
- 3 Burkardt DD, Tatton-Brown K, Dobyns W, Graham JM Jr. Approach to overgrowth syndromes in the genome era. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2019;181:483–90. doi.org/10.1002/ajmg.c.31757
- 4 Mussa A, Molinatto C, Cerrato F ym. Assisted reproductive techniques and risk of Beckwith–Wiedemann syndrome. *Pediatrics* 2017;140:e20164311. doi.org/10.1542/peds.2016-4311
- 5 Mansur A, Radovanovic I. The expansion of liquid biopsies to vascular care: an overview of existing principles, techniques and potential applications to vascular malformation diagnostics. *Front Genet* 2024;15:1348096. doi.org/10.3389/fgene.2024.1348096
- 6 Canaud G, Lopez Gutierrez JC, Irvine AD ym. Alpelisib for treatment of patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Genet Med* 2023;25:100969. doi.org/10.1016/j.gim.2023.100969
- 7 Tatton-Brown K, Cole TRP, Rahman N. Sotos syndrome (17.12.2004, päivitetty 1.12.2022). Kirjassa: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM ym., toim. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington 1993–2024. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1479/
- 8 Manor J, Lalani SR. Overgrowth syndromes-evaluation, diagnosis, and management. *Front Pediatr* 2020;8:574857. doi.org/10.3389/fped.2020.574857

- 9 Rahman N. Mechanisms predisposing to childhood overgrowth and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15:227–33. doi.org/10.1016/j.gde.2005.04.007
- 10 Tischkowitz M, Colas C, Pouwels S ym. Cancer Surveillance Guideline for individuals with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Eur J Hum Genet* 2020;28:1387–93. doi.org/10.1038/s41431-020-0651-7
- 11 Hendricks LAJ, Hoogerbrugge N, Schuurs-Hoeijmakers JHM, Vos JR. A review on age-related cancer risks in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Clin Genet* 2021;99:219–25. doi.org/10.1111/cge.13875
- 12 Yehia L, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome (29.11.2001, päivitetty 11.2.2021). Kirjassa: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM ym., toim. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington 1993–2024. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/
- 13 Ojaniemi M. Lapsen normaali ja poikkeava kasvu. Lääkäriin käsikirja. Kustannus oy Duodecim 1.12.2020.