

## Çok kısa boylu bir Larsen sendromu olgusu

Beyhan Tüysüz<sup>(1)</sup>, Ayten Erginal<sup>(2)</sup>, Tuncay Centel<sup>(3)</sup>, Fatma Kırıcı<sup>(4)</sup>, Filiz Odabaşı<sup>(4)</sup>, Erdem Uzun<sup>(4)</sup>, A. Cenani<sup>(2)</sup>

*Larsen sendromu tipik yassı yüz şekli, eklemlerde doğuştan çıkıklık ve ekstra karpal kemiklerin varlığı ile karakterize nadir bir hastalıktır. Otosomal dominant ve daha ciddi klinik formu olan otosomal resesif tipi tanımlanmıştır. Bu yazıda çok kısa boylu, otosomal resesif geçişli olduğunu düşündüğümüz bir Larsen sendromu sunulacaktır.*

**Anahtar elimeler:** Larsen sendromu, boy kısalığı

### Larsen syndrome with very short stature

*Larsen syndrome is a rare disorder characterized by congenital multiple joint dislocations, presence of extra ossification centers and flat facies. An autosomal dominant form and a more severe autosomal resesive form have been described. A case of Larsen syndrome with very short stature showing autosomal resesive inheritance is presented.*

**Key words:** Larsen syndrome, short stature

1950 yılında Larsen L. J. (1) tarafından tipik yüz şekli ve birden fazla eklemde doğuştan çıkıklığı olan 6 olgu tarif edilmiştir. Sonradan kendi adıyla anılan bu sendromun diğer parametreleri pes ekinovarus ve pes ekinovalguş deformiteleri ve ekstra karpal kemiklerin varlığıdır (2). Bu güne dek 100'e yakın olgu bildirilmiştir, ancak tanımlanamamış pek çok olgunun olabileceği ileri sürülmektedir (3). Larsen sendromunun (LS) fenotip farklılıkları olan otosomal dominant ve resesif geçişli iki ayrı tipi vardır (2).

Lokomotor sistem muayenesinde pectus karinatus deformitesi mevcut, eklemler gevşek, el parmak-

### Olgu

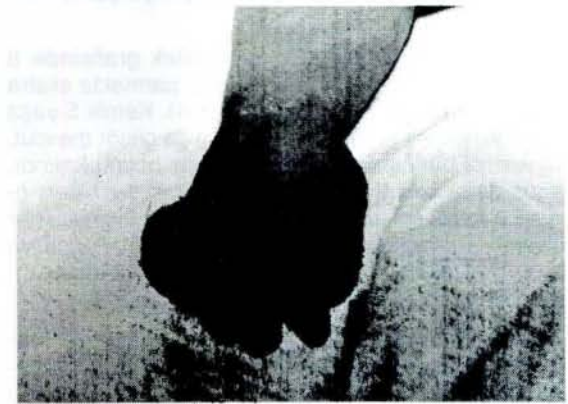
Hastamız (R. O. Pro. No: 500/93) boy kısalığı yakınıması ile getirilen 13 aylık bir bebek çocuğu idi. Baba 34 yaşında sağlıklı, anne 33 yaşında sağlıklı idi. Anne baba arasında akrabalık yoktu ancak her ikisinde 6 haneli aynı köyden idi. 1. çocuk miyadında ölü doğmuştu, ikinci çocuk 9 yaşında sağlıklı erkekti, üçüncü çocuk 9 günlükken ölen kız çocuğu idi ve aile yüz ve ayaklarının hastamıza benzediği söylüyordu. Dördüncü kardeş 5 yaşında sağlıklı erkekti. Pre ve perinatal patoloji tarif edilemiyordu. Doğum tartısı 2600 gram, boy 35 cm (6 aylıkta olabilir) idi, 2-3 aylıkken başını tutabilmiş, 5 aylıktan beri destekli oturabiliyormuş. 3, 6, 8, 11 aylıkken ateş, öksürük nedeniyle hastanede yatarak tedavi görmüştü.

### Fizik muayene

Ağırlık 5.4 kg (< 3 p, 3 aya uygun), boy 53 cm (< 3 p, 1 aya uygun), BÇ 43 cm (< 3p, 6 aya uygun) (Resim 1). Baş relatif büyük, protubentia occipitalis externa belirgin, boyun kısa, saç açık renkli ve ince, alın belirgin, burun kökü basık, gözler propitotik, ters epikantus mevcut, skleralar mavi, yüz yassı görünümünde idi (Resim 1).



Resim 1: Hastanın yüz görünümü



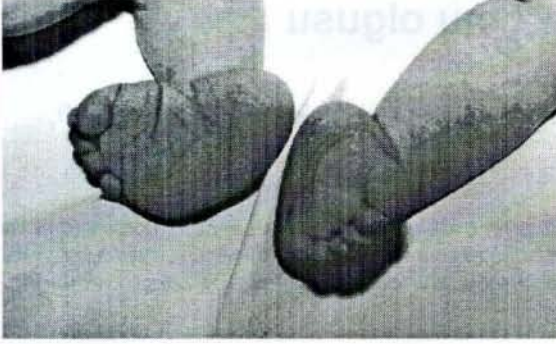
Resim 2

(1) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzman Dr.

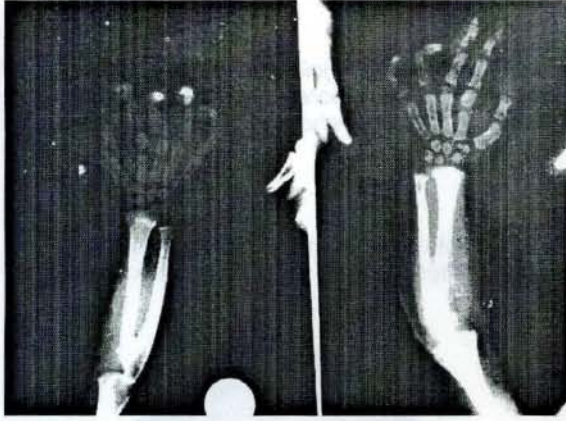
(2) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof. Dr.

(3) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

(4) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi



Resim 3: Her iki ayağın önden görünüşü



Resim 4: Her iki elde ekstra karpal kemik

larında kamptodaktili, her iki el 2. parmakta digivarum deformitesi mevcuttu, metakarpofalengial eklemler gevşekti (Resim 2). Her iki ayakta pes ekinovarus deformitesi vardı (Resim 3). Testisler skrotumda idi, diğer sistem bulguları normaldi.

#### Laboratuvar bulguları

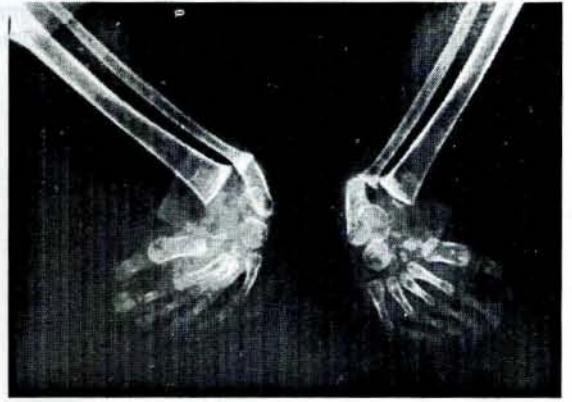
Hb: 8.9 gr/dl, Hct: %29.5, Serum demir düşük, Serum demir bağlama kapasitesi yüksekti. Kan biyokimyası ve tam idrar tetkiki, idrar ve kan aminoasit düzeyi normaldi. Troid hormon düzeyleri, büyüme hormonunun basal ve L Dopa ile uyarıya yanıtı normal bulundu.

Röntgen bulguları; Her iki el bilek grafisinde 8 adet ekstra karpal kemik, her iki el 2. parmakta ekstra metakarpal kemik mevcuttu (Resim 4). Kemik 5 yaşa uygundu. Pelvis grafisinde solda kalça çıkığı mevcut, sağ femur başı gelişmemiş ve femur boynu kalındı, sağda daha belirgin olmak üzere her iki diz ekleminde subluksasyon mevcuttu, epifizler az gelişmişti, her iki ayak grafisinde (Resim 5) kalkaneuslar ince ve uzun, pes ekinovarus deformitesi vardı (Resim 6). Telegraf ve elektrokardiografi bulguları normaldi.

Batın ultrasonografisinde; sol üreterde 1. derecede ektazi, intra venöz pyelografide solda orta derecede hidronefroz tespit edildi, sol üreter hafif ektazikti (intramedullar darlık?). Voiding sistoüetrogramda reflü yoktu. DMSA; bilateral düşük filtrasyon, uzamış eksresyon, solda hidronefrotik ve diüretiğe kısmen cevap veren, sağda diüretiğe normal cevap veren di-



Resim 5: Sol kalça çıkığı



Resim 6: Kalkaneuslar ince ve uzun görünümü

namik böbrek sintigrafisi şeklinde rapor edildi. BBT normaldi. G bantlama ile yapılan karyotip 46, XY olarak bulundu. IgG; 1120 mg/dl, IgA: 35 mg/dl, IgM: 329 mg/dl idi. Denver testi: Kişisel sosyal alanda 7 aylık, dil gelişimi 8 aylık, kaba devinimsel hareketler 7 aylık, ince devinimsel hareketler 9 ayağına uygun bulundu. Beyin sapı odimetresi ile işitme kaybı olup olmadığı araştırıldı, patoloji tespit edilemedi.

Ortopedik konsültasyonda tek taraflı kalça çıkığı, bilateral pes ekinovarus deformitesi tespit edilip ilk etapta ayaklara cerrahi girişim planlandığı belirtildi. Göz muayenesinde hipertelorizm ve katarakt bulunamadı, kornea, lens, saydam, retina ve optik sinir normal görünümde idi. Hastamızda birden fazla ekleminde dislokasyon, tipik yüz şekli ve ekstrakarpal kemiklerin varlığı ile LS'u tanısı kondu.

#### Tartışma

LS'nda geniş ve düz alın, burun kökü basıklığı, yüzeysel orbitalar ve hipertelorizm'den ibaret karakteristik yüz şekli klasik kitaplarda dish face olarak adlandırılmaktadır (2, 3, 4, 5, 6). Eklem dislokasyonlarının sıklıkla bilateralidir ve genellikle kalça, diz ve dirsek gibi büyük eklemleri tutar, diz ekleminde tibianın anterior dislokasyonu karakteristik bulgudur (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8). Pes ekinovarus ve pes ekinovalgus deformitesi hemen her olguda bulunabilir. LS'da el par-

makları geniş, silindirik ve sosis görünümündedir. El bileği dirsek ve kalkaneusta çok sayıda kemikleşme merkezi mevcuttur. Ekstra kemikleşme merkezlerinin varlığı bu hastalık için karakteristiktir ancak patognomonik değildir. Normal yenidoğan da da normalde bulunabilen ekstra calcaneal ossifikasyon merkezleri hastalık için tanı koydurucu değil ancak uyarıcıdır (1, 6, 7, 8, 9). İskelet sisteminde bulunabilecek diğer anomaliler boy kısalığı, skolyoz, servikal vertebralardaki hipoplazi ve buna bağlı kifoz, kısa metakarp, sindaktili, fibular hipoplazi ve bifid calcaneustur (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Hastamızda her iki el 2. parmakta ekstra metakarpal kemik vardı, kalkaneusların ince ve uzundu. Ayırıcı tanıda Marfan Sendromu, Ehler Danlos sendromu ve artrogyriposis multipleks kongenitayı düşünmek gerekir (2, 3). Hastamız çok kısa boyu ve kalp hastalığının olmaması ile Marfan sendromundan, atipik yüz şekli, eklem gevşekliliğinin büyük eklemlerde dislokasyon şeklinde olması ve cilt gevşekliliğinin olmaması ile Ehler Danlos sendromundan ayrılıyordu. Artrogyriposis multipleks'de ise eklemlerde kontraktür vardır, dislokasyon yoktur. Ayrıca boy kısalığı, eklem gevşekliliği, ekstra falanks ve karpal kemiklerin olduğu Desbuquois sendromu ve Spondilo epifizo-metafizer displazinin eklem gevşekliliği ile giden tipi ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (6), LS'u hastalığın karakteristik bulgusu olan femur trokanterinin belirginliğinin olmaması ile Desbuquois sendromundan, vertebra epifizlerinde displazinin olmaması ile de Spondilo epifizer displaziden ayrılır.

Literatürde incus ve stapes kemiklerinin anomalisinden kaynaklanan miks veya iletim tipi işitme kaybindan söz edilmektedir (6, 10). Olgumuzda beyin sapı işitsel potansiyellerinin odimetresi ile değerlendirilmesi normal bulundu.

Larsen sendromu olan iki kardeşle aort kökü dilatasyonu ve endokardial fibroelastoz gibi ciddi kalp anomalileri tespit edilmiştir (11, 12). Hastamızda kongenital kalp anomalisi mevcut değildi. Hidrosefali eşlik eden diğer bir bulgu olabilir (5, 10). Zeka normaldir (1, 2, 3, 4, 5). Hastamızın denver gelişim testi parametreleri 7-9 ay ile uyumlu idi. Larsen sendromunda eklem gevşekliliği en ciddi Ehler Danlos hastasından bile daha fazladır (6). Patogeneizde altta yatan temel neden biokimyasal histokimyasal ve elektromikroskopik çalışmalarla henüz aydınlatılamamıştır. Eklem kapsülü çevresindeki mezenkimal yapıda ve kollagen liflerdeki degenerasyon sorumlu tutulmaktadır (6, 9). Yara iyileşmesinde gecikme eklem gevşekliliği, herniler, kongenital kalp hastalığı ve mavi skleranın varlığı kollagen liflerdeki bozukluk hipotezini desteklemektedir (8, 11). Yapılan deri biopsislerinde tip-1 kollagenin alfa 1/alfa 2 zincir oranının da azalma, ısıya dayanıklılık, prolin ve lizin hidroksilasyonunda artma olduğu gösterilmiştir (13).

LS'u iki hastanın karyotiplerinde parsiyel trizomi 13 ve monosomi 6 p'nin tespit edilmesi ile kollagen yapımından sorumlu genlerdeki mutasyonun hastalığın

patogenezinden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (11, 13). Olguların çoğu sporadik veya otozomal dominant geçişlidir (14). Belirgin dish face, yarık damak ve dudak, sindaktili, ciddi kısa boy genital hipoplazi ve trakee, epiglot ve aritenoid kıkırdağındaki hipoplazi nedeniyle erken yenidoğan döneminde akciğer problemiyle ölen veya ölü doğan olguların otozomal resesif geçişli olduğu ileri sürülmektedir (8, 12, 15). Otosomal resesif ve dominant formların ayrımı klinik olarak çoğu kez yapılamamaktadır. Ancak aileye verilecek genetik danışma açısından her iki klinik tipin ayırımına yapmaya çalışmak gerekmektedir.

Hastamızın; ciddi kısa boyu, tipik yüz şekli ve ölen bir kardeşinde hastamıza benzer yüz yapısı ve eklem çıkıklarının olduğunun tarif edilmesi ile LS'unun otosomal resesif geçişli tipi olabileceğini düşünmekteyiz.

### Kaynaklar

1. Larsen, L.J., Schottstaedt, ER., Bost, FC.: Multipl congenital dislocation associated with characteristic facial abnormality. J. Pediatr. 37: 574-81, 1950.
2. Mc Kusick, VA.: Mendelian Inheritance in Man. 8 ed. John Hopkins University Press. Baltimore and London, pp. 452, 1988.
3. Wiedemann, HR., Grosse, KR., Dibborn, H.: An Atlas of Characteristic Syndromes. A Visual Aid to Diagnosis. 2. ed. London. Wolfe Medical Pub. pp. 304-5, 1986.
4. Winter, RM., Baraitser, M.: Multipl congenital anomalies (A Diagnostic Compendium) 1. ed. London, New York, Chapman and Hall Medical pub. pp. 349, 1991.
5. Smith, DW.: Recognizable Patterns of Human Malformation. 3. ed. Philadelphia WB Saunders Company. pp. 210-1, 1982.
6. Beighton, P., Mc Kusick, V.A.: "Heritable Disorders All Connective Tissue". Mosby press. 5th. ed, St Louis, pp. 327, 648, 1993.
7. Latta, R.J., Graham, B., Aase, J., Scham, S., Smith, DW.: Larsen's syndrome: A skeletal dysplasia with multiple joint dislocations and unusual facies. J. Pediatr. 78: 291-8, 1971.
8. Lutter, LD.: Larsen syndrome: Clinical features and treatment-A report of two cases. J. Pediatr Orthop 10: 270-4, 1990.
9. Mostello, D., Hoehstetter, L., Bendon, RW., Dignan, P.J., Oestreich, Ae., Siddiqi, TA.: Prenatal diagnosis of recurrent Larsen syndrome: Further definition of a lethal variant. Prenat Diagn 11: 215-25, 1991.
10. Stanley, CS., Thelin, JW., Miles, JH.: Mixed hearing loss in Larsen syndrome. Clin Genet 33: 395-8, 1988.
11. Strisciuglio, P., Sebastio, G., Andria, G., Maione, S., Raia, V.: Severe cardiac anomalies in sibs with Larsen syndrome. J. Med. Genet 20: 422-4, 1983.
12. Swesson, RE., Linnebur, AC., Paster, SB.: Striking aortic root dilation in a patient with the Larsen syndrome. J. Pediatr. 86: 915-6, 1975.
13. Pierquin, G., Regemorter, V., Delatte, H., et al.: Two unrelated children with partial trisomy 1q and monosomy 6p, presenting with the phenotype of the Larsen syndrome. Hum Genet 87: 287-91, 1991.
14. Stanley, D., Seymour, N.: The Larsen syndrome occurring in four generations of one family. Int Orthop 8: 267-72, 1985.
15. Clayton-Smith, J., Donnai, D.: A further patient with the lethal type of Larsen syndrome. J. Med. Genet 25: 499-500, 1988.

### Yazışma adresi

Dr. Beyhan Tüysüz

Serencebey yokuşu Şair Nahifi Sokak No. 22/24  
Beşiktaş, İstanbul, Türkiye