

# Larsen 综合征的诊断及治疗

## — 附 1 例 12 年随访及文献复习

谭 谦 梅海波 刘 昆 唐 进 伍江雁 叶卫华 胡 欣 董 林

**【摘要】 目的** 提高对 Larsen 综合征的认识和减少误诊,并探讨治疗方案。 **方法** 报告 1 例 Larsen 综合征患儿诊断治疗以及 12 年随访经过,并通过检索相关文献,结合文献复习此病的临床特点、诊断以及外科治疗原则。 **结果** 本例患儿从 1 岁 10 个月至 12 岁共经历 5 次手术,目前仍只能借助支具行走,这与作者早期对本病缺乏认识,仅按矫形外科的一般原则处理有关,治疗结果不甚满意。 **结论** Larsen 综合征非常罕见,需提高临床医师对此病的认识和警惕性,确诊后外科矫形治疗需按颈椎-膝关节-踝关节-髌关节顺序进行。

**【关键词】** Larsen 综合征;畸形,多发性;诊断;治疗

Larsen 综合征是一种罕见的常染色体隐性或显性遗传性疾病<sup>[1-2]</sup>。Larsen 于 1950 年首次以先天性多发性关节脱位并特征性颅面部异常描述本病,其发病率为新生儿的 1/100 000。由于本病为多发性大关节脱位,矫形外科治疗的目标是实现下肢关节的稳定,患儿能够独立负重行走。然而,即使实施多次、分期的矫形手术,仍然存在手术后关节不稳定,抑或畸形复发的危险<sup>[3,4]</sup>。作者曾于 1999 年收治 1 例典型患者,表现上肢双侧肩关节、肘关节和腕关节脱位,下肢双侧髌关节、膝关节和髌骨脱位,以及双侧马蹄内翻足畸形。因为早期对本病缺乏认识,只是依照矫形外科的一般原则,对其实施多次矫形手术,但最后结果仍不满意。本文将介绍该病例的治疗经过,评价随访 12 年的临床结果,并在系统文献复习的基础上,重点讨论该病的分期矫形治疗原则与方法。

### 临床资料

患儿为 1 岁 9 月龄的男性患儿。系第 1 胎,足月剖宫产,无产伤窒息史。出生体重为 3 000 g。父母非近亲结婚,母亲孕期无上呼吸道感染及服药史,家族无类似病史。唯一例外的是其母孕期的工作地点恰在某医院的放射科摄片室上方。患儿出生后即被发现四肢多发畸形,但早期生理发育指标正常,包

括 3 个月能抬头,7 个月能独坐,但 1 岁时不能爬行,不能扶物站立;虽然有上肢畸形,患儿可端碗、使用筷子、扣衣物、提轻物;智力发育正常。曾在多家医院寻求诊治,但既未确定诊断也没有采取任何治疗。临床和 X 线检查发现:①特征性面容,包括颜面部扁平,眼间距增宽,鼻梁塌陷、鼻孔上翻;②多发性关节脱位:有上肢短缩,双肩关节脱位、双肘关节脱位并内翻畸形,双腕关节脱位并尺偏畸形;下肢有双侧髌关节脱位,双侧膝关节脱位、髌骨脱位,双侧马蹄内翻足畸形;③手部异常主要有双手拇指明显短粗;④颈椎和脊柱虽无侧凸及后凸畸形,但颈椎 X 线片显示第 4~6 颈椎有扁平样改变;⑤智力正常(图 1~8)。根据临床与 X 线表现为多发性关节脱位,初步诊断为多发性关节松弛症,并明确诊断为 Larsen 综合征。

### 治疗及结果

第 1 次手术开始于患儿 1 岁 10 月龄。采取内侧途径(Ferguson 手术)对双侧髌关节行切开复位手术(经内侧途径之),术后用髌人位石膏固定 3 个月,髌外展支架外固定 6 个月。术后 2 年 7 个月,双股骨头逐渐外移,直至出现双侧髌关节半脱位(图 9~10)。

第 2 次手术是矫正双侧马蹄内翻足,此时患儿为 3 岁 5 月龄。选择双足距下关节完全松解和胫前肌劈开外移。术后于中立位用短腿石膏固定 3 个月,拆石膏时检查双足形态基本正常。术后 9 个月双足出现过度矫正现象,即跟骨外翻和前足外展畸

形。曾使用矫形器固定数月,但没有明显改善。

第 3 次手术时患儿已经 4 岁 8 个月。手术操作包括一期双侧膝关节、双髌股切开复位,膝关节外侧软组织松解、内侧关节囊紧缩缝合,股内侧肌斜头外移至髌骨前外侧、外侧 1/2 髌韧带止点内移。术后于屈膝 30°位用长腿石膏固定 2 个月,之后开始在支具保护下进行站立、行走等功能训练。

第 4 次手术缘于患儿双足外翻畸形妨碍穿戴膝-踝-足矫形器,于患儿 6 岁 7 个月时进行双足跟骨外侧开放性楔形截骨和自体髂骨块移植。术后石膏固定 3 个月,拆除石膏后,使用膝-踝-足矫形器能够独立行走和自行前往学校。

第 5 次手术是因为其双侧膝关节逐渐向前外侧移位,致穿戴支具困难、膝部外侧皮肤受压,并经 X 线检查证实为膝关节脱位和髌骨高位(图 11)。于患儿 12 岁时应用 Ilizarov 环形外固定器,其上下环分别用 2 枚克氏针与股骨中段、胫骨远端固定,每天以延长 1 mm 的速率逐渐撑开,调整两环的相互位置,以期恢复下肢的机械轴线,使膝关节自然复位。经过 3 个月的膝关节撑开和固定,X 线片检查证实矫正了胫骨近端前外侧脱位,恢复了膝关节的解剖关系,遂于拆除 Ilizarov 外固定装置,再用长腿石膏固定 3 个月。拆除石膏后患儿开始使用膝-踝-足矫形器,并且能够允许负重行走。

最近 1 次随访时患儿年龄接近 14 岁,距离第 1 次手术已有 12 年。体检发现患儿智力正常,颈椎无后凸及侧凸。借助膝-踝-足矫形器支具(支具近端为坐骨结节承重),患儿能够独立行走往返学校,其从家庭驻地至学校的单程距离约为 800 m。尽管双肩肘关节、腕关节仍然处于脱位状态,肘内翻、腕尺偏比较明显,但能较灵活运用上肢,完成日常生活与学习所需的各种操作也无困难;下肢有会阴部增宽,膝关节前外侧不稳定,双足呈明显“蛇形足”改变,即后足外翻、前足内收畸形,跟骨在距骨下方明显外移。X 线检查发现双侧髌关节半脱位,双膝关节半脱位及髌骨高位,双足外翻畸形(图 12~13)。

## 讨 论

Larsen 综合征在临床上非常罕见,自从 Larsen<sup>[1]</sup>在 1950 年首次报道以来,文献上多为散在的个例报告,即使终身从事骨科临床的资深骨科医师,也可能无缘诊治本病,因此,多数临床医师往往不认识本病,容易引起遗漏或延误正确的诊断。

本综合征其实具有特征性临床表现,包括颜面部扁平、四肢多发性关节脱位、马蹄内翻足畸形,抑或伴有腭裂、颈椎后凸或侧凸畸形。Al-Kaissi 强调识别的面部特征,是诊断该病的关键之一<sup>[2]</sup>(图 14),其面部异常包括面部扁平,眼间距增宽,鼻梁塌陷、鼻孔上翻。根据特殊面容,四肢多发性关节脱位,以及马蹄内翻足畸形,应该高度疑似本病,抑或允许做出初步诊断。与其相混淆的疾病,主要有肱骨-脊柱发育不全、Ehlers-Danlos 综合征、先天性多关节松弛症及关节挛缩症,需与本病鉴别<sup>[3,6]</sup>。

Larsen 综合征的病因已经确定。细丝蛋白 B (filamin B, FLNB) 基因的突变能导致显性遗传的 Larsen 综合征,该基因在脊柱的分节发育、关节形成和软骨内成骨过程中起重要作用<sup>[5,6,7]</sup>;而隐性遗传的 Larsen 综合征,与 COL1A1、COL1A2、COL3A1、COL5A2 四种基因的突变相关联。

本病的治疗面临许多困难。由于四肢多个大关节脱位和韧带松弛,通常需要多次、分期的石膏矫形和手术治疗。如何实施分期治疗、治疗的先后顺序,以及手术治疗的指征等问题,学者之间还有不同的意见。文献资料提供的治疗方法与结果,因开始治疗的年龄、受累关节的多寡及严重程度不同也不尽一致<sup>[8,9]</sup>。且多数报告仅局限于某一关节脱位的治疗(如膝关节)或颈椎畸形的治疗<sup>[8-12]</sup>。

在考虑治疗四肢大关节脱位时,多数学者主张先治疗膝关节脱位<sup>[9,10,14,15]</sup>。然而,Kaissi 等指出对存在颈椎后凸畸形,抑或颈椎不稳定者,则需优先处理。一旦实现颈椎稳定或者治疗后稳定,应该立即开始考虑使用保守或手术治疗膝关节脱位,并发现患者在 2 岁前治疗膝关节脱位方可获得理想的结果<sup>[13]</sup>。该学者曾介绍 1 例 Larson 综合症患者有双侧膝关节脱位的治疗经过及结果。右膝关节脱位在生后立即采取非手术治疗而获成功,但左膝关节由于股四头肌短缩最终需要手术治疗,包括髂胫束松解,股四头肌延长,股骨短缩截骨。因交叉韧带缺如或发育不良,作者还利用髂胫束进行前交叉韧带重建。短期随访结果表明患儿可借助支具站立和行走。

先天性马蹄内翻足的治疗,有学者们主张在治疗膝关节脱位的同时,早期应用 Ponset 技术进行石膏矫形<sup>[14,15]</sup>。Laville 等虽然强调早期非手术治疗马蹄内翻,但对于需要手术治疗的马蹄内翻足,则建议膝关节脱位获得满意的治疗之后再予以考虑<sup>[14]</sup>。

关于双侧髌关节脱位的治疗,文献上鲜有报告。Laville 认为患儿通常存在关节囊松弛,无论闭合复

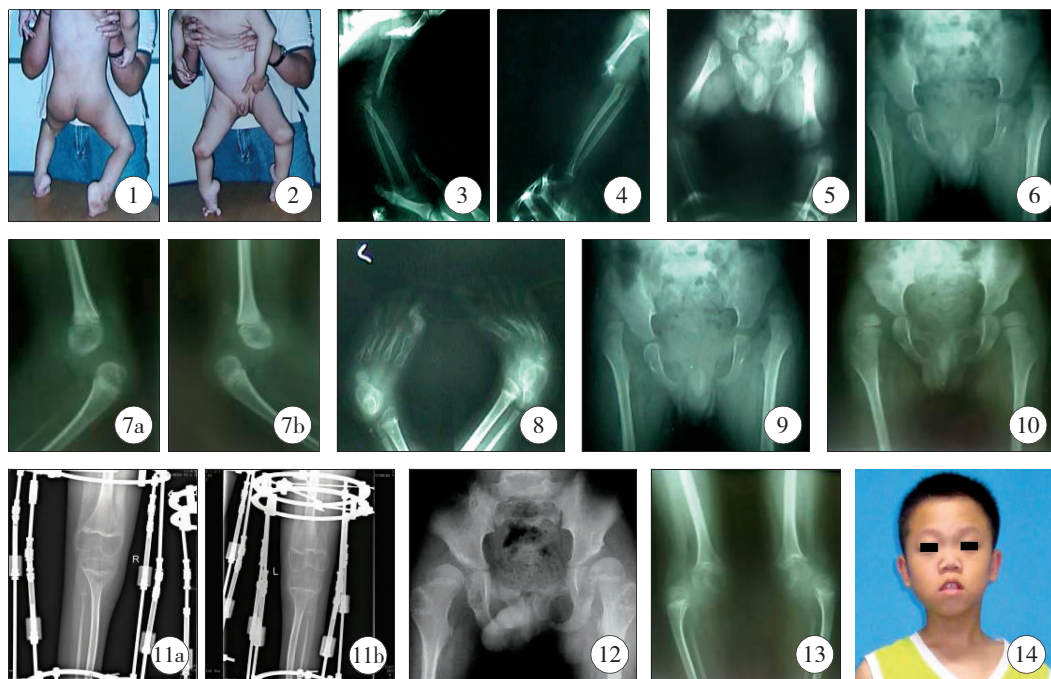


图 1~2 患儿为男性,1 岁 9 个月。此时不能站立、只能在地面爬行。其双上臂短,双肘内翻、肘关节屈曲畸形,双腕屈曲和尺偏畸形;双膝关节屈曲畸形和双侧马蹄内翻足畸形。图 3~4 1 岁 9 月龄时 X 线片显示双侧肘关节脱位。图 5~7 1 岁 9 月龄时 X 线片显示双侧髋关节、膝关节脱位,双侧腓骨发育不良。图 8 1 岁 9 月龄时 X 线片显示双侧马蹄内翻足。图 9 1 岁 9 月龄的 X 线片显示双侧髋关节脱位。图 10 13 岁时线片显示双髋半脱位。图 11 双膝关节 X 线片显示,经过 Ilizarov 外固定装置行膝关节撑开后,双侧膝关节获得满意的复位。图 12 13 岁时 X 线片显示双侧髋臼发育不良和半脱位,但双侧髋关节功能良好。图 13 12 岁膝关节 X 线检查,证实膝关节仍然有前外侧脱位。图 14 患儿 10 岁时的面部照片,可见颜面部扁平,眼间距增宽,鼻梁塌陷、鼻孔上翻。

位还是切开复位,其治疗结果往往令人失望。他曾经治疗 4 例单侧髋关节脱位,2 例非手术治疗只有 1 例获得成功,手术治疗 2 例的结果都不满意。另有 5 例未治疗的双侧髋关节脱位,平均随访 13 年时髋关节仍然比较稳定,并保持良好的活动范围<sup>[14]</sup>。

从此例治疗过程及结果的评价,参照治疗 Larsen 综合症的相关文献<sup>[8,13,14]</sup>,我们确有一些教训值得借鉴。第一,我们对于 Larsen 综合症的诊断明显延迟,早期诊断与及时治疗是获得满意结果的前提;其次,确定诊断 Larsen 综合症之后,如果颈椎没有明显的不稳定,首先应该治疗膝关节脱位,因为膝关节不稳定会日益严重且愈发难以治疗,特别是随着年龄增长股四头肌短缩和交叉韧带的拉长日益加重<sup>[8,10]</sup>。遗憾的是我们是首先在 1 岁 9 个月时进行双侧髋关节切开复位,又在 3 岁 6 个月时实施双足距下关节松解和胫前肌外移,矫正双足畸形,进一步延迟了膝关节脱位的治疗。最后,有学者已经阐明双侧髋关节脱位不宜手术治疗,不仅切开复位很难获得稳定的复位,而且未治疗者反而能保持良好的髋关节功能<sup>[14]</sup>。我们治疗的结果也证实这个结论,

患儿随访 12 年其双侧髋关节仍然处于半脱位状态。

对于上肢大关节脱位或者半脱位,多个作者主张如果没有功能障碍,则没有手术治疗的指征<sup>[14,15]</sup>。本文报告的病例也未曾采取任何治疗,其上肢功能并未妨碍日常生活和学习所需的操作,当然还需要更长时间的随访才能确定其远期功能。

## 参考文献

- 1 Larsen LJ, Schottstaedt ER, Bost FD. Multiple congenital dislocations associated with characteristic facial abnormality [J]. J Pediatr, 1950,37: 574-581.
- 2 Al-Kaissi A, Ammar C, Ghachema MB, et al. Facial features and skeletal abnormalities in Larsen syndrome: a study of three generations of a Tunisian family [J]. Swiss Med Wkly, 2003,133: 625-628.
- 3 Hermanns P, Unger S, Rossi A, et al. Congenital joint dislocations caused by carbohydrate sulfotransferase 3 deficiency in recessive Larsen syndrome and humero-spinal dysostosis [J]. Am J Hum Genet, 2008,82:1368-1374.

(下转第 454 页)