

Nepoznaná vrozená srdeční vada u pacientky s Turnerovým syndromem a její důsledky

MUDr. Eva Klásková¹, MUDr. Zbyněk Tüdös, Ph.D.², MUDr. Sabina Kaprálová¹,
doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D.¹

¹Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

²Radiologická klinika LF UP a FN v Olomouci

Vrozené srdeční vady jsou přítomny přibližně u 50 % patientek s Turnerovým syndromem (TS). Bikuspidální aortální chlopeč, koarktace aorty, dilatace ascendentní aorty a arteriální hypertenze představují významné rizikové faktory pro život ohrožující disekci a rupturu aorty. Autoři diskutují význam podrobného kardiologického vyšetření včetně magnetické rezonance srdce u nositelek TS a nezbytnost celoživotního sledování zkušeným kardiologem, poukazují na vysokou mateřskou mortalitu a morbiditu v těhotenství. Zároveň prezentují kazuistiku ženy s TS s výše zmíněnými, v dětství nedagnostikovanými vrozenými srdečními vadami, která podstoupila léčbu neplodnosti bez předchozího kardiologického vyšetření zaměřeného na riziko aortální disekce.

Klíčová slova: Turnerův syndrom, vrozené srdeční vady, bikuspidální aortální chlopeč, koarktace aorty, aortální disekce, těhotenství.

During childhood unrecognized congenital heart defect in patient with Turner syndrome, and its implications

Congenital heart disease affects approximately 50 % of individuals with Turner syndrome (TS). Bicuspid aortic valve, aortic coarctation, ascending aorta dilatation and arterial hypertension are important risk factors for life-threatening aortic dissection or rupture. Authors discuss the importance of a careful cardiac examination including cardiac magnetic resonance imaging study and life-long follow-up by experienced cardiologist in TS patients, and point out high maternal mortality and morbidity during pregnancy. They present a case report of woman with TS and the above-mentioned in childhood unrecognized congenital heart defects that underwent infertility treatment without preconceptional counselling focused on cardiovascular risk for aortic dissection.

Key words: Turner syndrome, congenital heart defect, bicuspid aortic valve, aortic coarctation, aortic dissection, pregnancy.

Pediatr. praxi 2015; 16(1): 45–47

Úvod

Turnerův syndrom (TS) patří mezi nejčastější chromozomální aberace, jeho postnatální prevalence je odhadována přibližně 1 na 2 000–2 500 živě narozených děvčátek. Je způsoben buď ztrátou nebo strukturální abnormalitou jednoho chromozomu X. Při vyšetření karyotypu je nalezeno postižení všech buněk nebo jen jejich částí (pak mluvíme o chromozomální mozaice) (1).

Mezi nejčastější fenotypické projevy TS patří malá postava (98–100 %), kožní duplikatury po stranách krku (pterygium colli), nízká vlasová hranice, široký hrudník s oddálenými prsními bradavkami, kostní deformity a postnatální lymfedém na dorzech rukou a na nártách. Většina patientek má gonadální dysgenezi s infertilitou (95–98 %). Pro TS je typický vysoký výskyt vrozených vad uropoetického traktu, kardiovaskulárního systému a autoimunitních onemocnění. S výjimkou patientek s ring chromozomem, nepatří mentální retardace mezi projevy TS (1).

Postižení kardiovaskulárního systému u TS patří mezi nejčastější vady a je příčinou předčasné mortality (zkrácení předpokládané délky života nejméně o 13 let ve srovnání s běžnou ženskou populací), zejména v důsledku disekce a ruptury aorty (2). Mezi srdeční vady typické

pro TS patří bikuspidální aortální chlopeč (BAV), koarktace aorty (CoA) a dilatace ascendentní aorty (AoDil). Méně frekventní jsou vady pravého srdce, jako je parciální anomální návrat plicních žil a perzistující levostranná horní dutá žíla. Po všech těchto vadách je nutno cíleně pátrat, protože mohou zůstat až do dospělého věku klinicky němé (3).

Popis případu

Pacientka s TS ve věku 31 let byla odeslána ke kardiologickému vyšetření se zaměřením na kardiovaskulární riziko před plánovanou graviditou z centra asistované reprodukce. Před rokem prodělala jeden neúspěšný pokus o in-vitro fertilizaci (IVF) v jiném centru. Subjektivně byla bez potíží, bez dyspnoe, udávala normální fyzickou výkonnost. Kromě hormonální substituce pro hypergonadotropní hypogonadismus při dysgenezi ovarií neužívala žádné léky.

Z osobní anamnézy vyplývalo, že ve čtyřech letech byla operována pro ileózní stav při volvu tenkého střeva. V 6 letech byla vyšetřena pro progredující růstovou retardaci v endokrinologické ordinaci a byl jí diagnostikován TS (karyotyp 45,X). V souladu s platnými indikacemi byla léčena somatotropním hormonem a dosáhla dospě-

lé výšky v pásmu 3.–10. percentilu. Vzhledem k prokázané gonadální dysgenezi měla indukovanou pubertu, od 14 let se při kombinované estrogen-gestagenové léčbě dostavil pravidelný menstruační cyklus. Neměla prokázanou žádnou vadu urotraktu ani asociované autoimunitní onemocnění. V 19 letech byla předána na endokrinologické pracoviště interní kliniky.

V rodinné anamnéze pacientka udávala arteriální hypertenzi u své matky. V průběhu dětství nebyl zachycen šelest, nikdy nebyla vyšetřena kardiologem.

Při klinickém vyšetření byl zřejmý typický fenotyp provázející TS: široký krk s nízkou vlasovou hranicí, nížeji posazené ušní boltce, širší hrudník. Pacientka byla vysoká 156 cm (-2,1 SDS), body mass index byl 20,1 kg/m² (-0,81 SDS). Auskultačním vyšetřením byl slyšitelný systolický šelest o intenzitě 2/6 s maximem při levém horním okraji sternu, byla lehce oslabená pulzace na femorálních arteriích. Arteriální tlak byl v pásmu normotenze 115/80 torrů, na horních končetinách byl systolický tlak o 10 torrů vyšší než na končetinách dolních. Ostatní fyzikální nálezy byly bez abnormalit.

Na EKG měla sinusový rytmus o frekvenci 97 pulzů za minutu, s normální morfologií a voltáží

QRS komplexu a normální repolarizací včetně délky QT intervalu (430 ms).

Při transtorakálním echokardiografickém vyšetření byla konstatována velmi špatná viditelnost pro nedostatečné akustické okno. Byla zobrazena ztlustělá aortální chlopeč s aortální regurgitací 1. stupně. Nález na hrudní aortě byl zcela nepřehledný, nebylo možno zhodnotit morfologii aortální chlopně ani toky v aortálním oblouku. Vzhledem k velmi obtížné vyšetřitelnosti byla indikována magnetická rezonance (MRI) srdce a velkých cév.

Při MRI byla diagnostikována dosud asymptomatická bikuspidální aortální chlopeč (obrázek 1), koarktace aorty (obrázek 2) a dilatace ascendentní aorty nad 95. percentilem (obrázek 3). Rozměr ascendentní aorty byl hodnocen podle parametru nazývaného „aortic size index“ (ASI), což je průměr ascendentní aorty na úrovni pravé větve plicnice vztažený k tělesnému povrchu. O dilataci mluvíme, pokud je $ASI > 90.$ percentil, tj. $> 2,0 \text{ cm/m}^2$. Pacientka měla $ASI 2,4 \text{ cm/m}^2$.

Kardiologické konzilium po domluvě s pacientkou doporučilo konzervativní postup s přísnou monitorací krevního tlaku a dispenzarizací na kardiologickém pracovišti zabývajícím se vrozenými srdečními vadami v dospělosti. Z kardiologického hlediska byla gravidita u této pacientky kontraindikována pro vysoké riziko mateřské morbidity a mortality.

Diskuze

Prevalence vrozených srdečních vad (VSV) u TS se podle různých autorů výrazně liší. Nejvyšší výskyt BAV a CoA mají pacientky s TS a s výraznou stigmatizací v důsledku fetálního lymfedému (pterygium coli), který často provází karyotyp 45,X (4, 5). CoA byla nalezena u 7–18 % pacientek s TS, BAV u 12–30 % (4, 5, 6, 7).

Detekce VSV u nositelek TS je často limitována nevýraznými klinickými symptomy. Například u pacientek s CoA a s mohutným kolaterálním oběhem nebývá, podobně jako u naší pacientky, přítomna arteriální hypertenze jako jeden z klíčových symptomů vedoucích k diagnóze. Rovněž gradient na koarktaci bývá díky kolaterálnímu oběhu nižší, než odpovídá míře zúžení. Jediným klinickým příznakem CoA může být diskretní oslabení pulzace na femorálních arteriích a opoždění pulzové vlny na arteria femoralis ve srovnání s arteria radialis.

Diagnostika VSV je dále komplikována omezenou echokardiografickou vyšetřitelností. Příčinou je zhoršené akustické okno vzhledem k neobvyklé architektuře hrudního koše

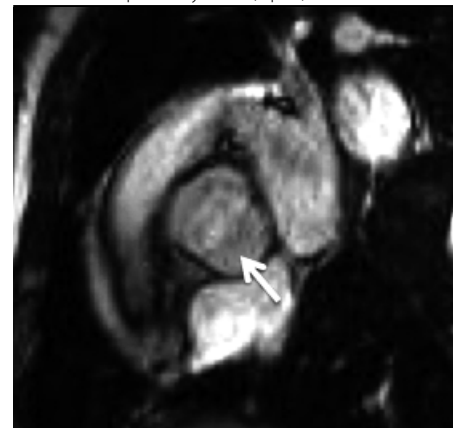
způsobené lymfedémem ve fetálním období a sklonem k obezitě. Při využití MRI byla u 50 % dospělých pacientek s TS diagnostikována VSV, přičemž v 7 % se jednalo o dosud asymptomatickou CoA (8).

Další klinicky závažnou srdeční patologií, se kterou se setkáváme u TS, je dilatace ascendentní aorty, která postihuje 15–30 % dívek a žen s TS (9). Vzhledem k tomu, že pacientky s TS jsou malého vzrůstu a mají sklon k obezitě, nelze pro hodnocení AoDil použít normy pro běžnou populaci. Tyto normy by vedly k podcenění míry dilatace. Z tohoto důvodu hodnotíme AoDil pomocí ASI. Ženy s $ASI \geq 2,5 \text{ cm/m}^2$ jsou v extrémním riziku aortální disekce, podle jedné studie měly tyto ženy 33 % riziko disekce během 3 let (10). Vzhledem k tomu, že AoDil s věkem progreduje, je nezbytné celoživotní kardiologické sledování všech pacientek bez ohledu na přítomnost další VSV (11).

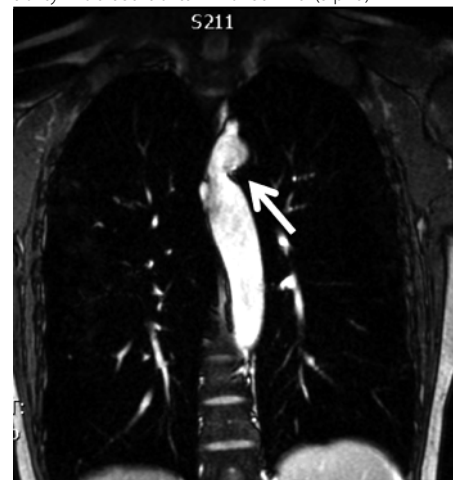
VSV, AoDil a arteriální hypertenze představují rizikové faktory pro disekci aorty, kterou prodělá nejméně 1,4 % všech nositelek TS, a to v podstatně nižším věku než v běžné populaci (medián věku při disekci u TS je 36 let oproti 68 letům v běžné populaci). Nízký věk při disekci a nespecifické potíže ve smyslu bolesti na hrudi, bolesti zad a tachykardie vedou někdy k podcenění příznaků a zhoršují prognózu pacientky. Mortalita disekce aorty u TS přesahuje 50 % (12). Tato život ohrožující komplikace je zpravidla spojena s přítomností nejméně jednoho rizikového faktoru, mezi něž patří BAV a CoA, AoDil, a její riziko je významně potencováno arteriální hypertenzí (12, 13). Vzhledem k tomu, že u 10–25 % žen s disekcí nebyl prokázán žádný z výše uvedených rizikových faktorů, zvyšuje samotný TS bez ohledu na přítomnost VSV nebo AoDil riziko aortální disekce ve srovnání s obecnou populací.

Většina pacientek s TS je sice infertilních, ale s rozvojem nových léčebných metod sterility (dárčovství oocyty) se zvyšuje počet gravidních žen s TS. Těhotenství žen s TS je obecně velmi rizikové, mateřská mortalita dosahuje dvou i více procent (14, 15, 16, 17), a to i u pacientek s výjimečnou spontánní graviditou. Z analýzy 93 těhotenství u nositelek TS z francouzského registru gravidit z dárcovského oocyty vyplývá, že pouze 40 % gravidit proběhlo bez maternálních nebo fetálních komplikací, naopak 38 % žen mělo hypertenzi, 20 % preeklampsii, 4 % těžkou formu eklampsie a 2 % zemřely na rupturu aorty v důsledku aortální disekce (18). Podobná data vyplývají i ze studie skandinávských autorů (15). V metaanalýze 85 případů aortální disekce u žen s TS bylo 7 těhotných, jen jedna tuto život ohrožující komplikaci přežila (12).

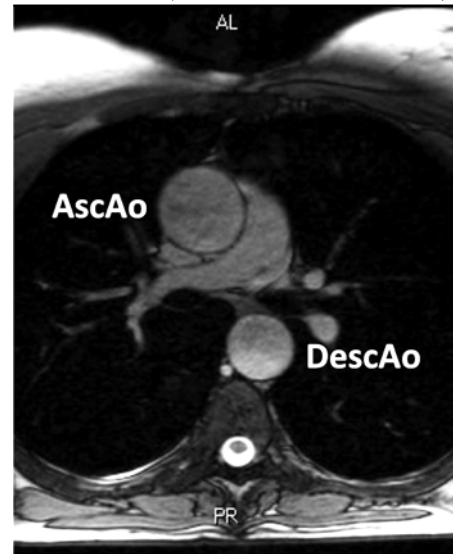
Obrázek 1. Nativní MRI aortální chlopně – dvojčipá aortální chlopeč v systole (šipka)



Obrázek 2. Nativní MRI hrudní aorty – koarktace aorty v oblasti aortálního isthmusu (šipka)



Obrázek 3. Nativní MRI srdce na úrovni větvení pravé větve plicnice – dilatace ascendentní aorty, která je výrazně širší než descendentní aorta (AscAo – ascendentní aorta, DescAo – descendentní aorta)



Vysoká mateřská morbidita i mortalita u žen s TS vedla odborné společnosti k vypracování doporučení, jak postupovat při zvažování těhotenství u nositelek TS. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

z roku 2012 považuje přítomnost signifikantní srdeční vady včetně BAV a CoA za absolutní kontraindikaci těhotenství (19). Francouzská doporučení z roku 2010 považují BAV bez AoDil pouze za relativní kontraindikaci gravidity, v případě CoA a AoDil je však gravidita kontraindikována (20). Ve všech doporučeních je zdůrazněna nezbytnost podrobného kardiologického vyšetření, nejlépe včetně MRI srdce a velkých cév, před plánovanou graviditou.

Závěr

Z pediatrického hlediska považujeme za významné, aby všechny dívky s TS při dosažení dospělosti znaly svůj kardiovaskulární náález a s ním případně spjaté riziko, a to i ve vztahu k možné budoucí graviditě. Podle současných poznatků by měla každá nositelka TS podstoupit vyšetření pomocí MRI srdce a velkých cév v okamžiku, kdy je schopna absolvovat toto vyšetření bez celkové anestezie. Pacientky se zvýšeným rizikem aortální disekce by měly být směřovány při prekoncepčním poradenství spíše cestou adopce nebo jiných forem náhradní rodinné péče. Naše pacientka vstoupila do dospělosti, aniž u ní bylo vysloveno podezření na závažnou patologii – BAV, CoA a AoDil, a podstoupila tedy jeden cyklus IVF bez předchozího kardiologického vyšetření, čímž byla ohrožena vysokým rizikem úmrtí na aortální disekci během případného těhotenství.

*Tato práce byla podpořena grantem
IGA LF UP 2014_019.*

Literatura

1. Zapletalová J, Lebl J, Šnajderová M. Turnerův syndrom. Praha: Galen 2003.
2. Stochholm K, Svend J, Knud J, et al. Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2006; 91(10): 3897–3902.
3. Bondy CA. Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. *Congenit Heart Dis* 2008; 3(1): 2–15.
4. Mazzanti L, Prandstraller D, Fattori R, et al. Monitoring of congenital heart disease (CHD) and aortic dilatation in Turner syndrome: Italian experience. *International Congress Series* 2006; 1298: 123–130.
5. Loscalzo M, Van Phillip L, Ho V, et al. Association Between Fetal Lymphedema and Congenital Cardiovascular Defects in Turner Syndrome. *Pediatrics* 2005; 115(3): 732–735.
6. Völkl TMK, Degenhardt K, Koch A, et al. Cardiovascular Anomalies in Children and Young Adults with Ullrich-Turner syndrome – The Erlangen Experience. *Clin Cardiol* 2005; 28(2): 88–92.
7. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, et al. Aortic valve disease in Turner syndrome. *JACC* 2008; 51(19): 1904–1909.
8. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, et al. Major Vascular Anomalies in Turner Syndrome: Prevalence and Magnetic Resonance Angiographic Features. *Circulation* 2004; 110(12): 1694–1700.
9. Ostberg JE, Brookes JAS, McCarthy C, et al. A comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging in cardiovascular screening of adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2004; 80(12): 5966–5971.
10. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007; 116(15): 1663–1670.
11. Lanzarini L, Larizza D, Prete G, et al. Prospective evaluation of aortic dimensions in Turner syndrome: A 2-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20(3): 307–313.
12. Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet* 2007; 44(12): 745–749.
13. Carlson M, Airhart N, Lopez L. Moderate Aortic Enlargement and Bicuspid Aortic Valve Are Associated With Aortic Dissection in Turner Syndrome. *Circulation* 2012; 126(18): 2220–2226.
14. Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, et al. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patient with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril* 2003; 80(3): 498–501.
15. Chevalier N, Letur H, Lelannou D, et al. Materno-fetal Cardiovascular Complications in Turner syndrome after Oocyte Donation: Insufficient Prepregnancy Screening and Pregnancy Follow-up Are Associated with Poor Outcome. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2011; 96(2): e260–e267.
16. Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, et al. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril* 2011; 95(7): e17e3.
17. Hagman A, Loft A, Wennerholm UB, et al. Obstetrics and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Hum Reprod* 2013; 28(6): 1598–1609.
18. Bryman I, Sylven L, Berntorp K, et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2011; 95(8): 2507–2510.
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2012; 97(2): 282–284.
20. Cabanes L, Chalas C, Christin-Maitre S, et al. Turner syndrome and pregnancy: a clinical practice. Recommendation for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152(1): 18–24.

Článek doručen redakci: 11. 9. 2014

Článek přijat k publikaci: 21. 10. 2014

MUDr. Eva Klásková

Dětská klinika LF UP a FN
Puškinova 5, 775 20 Olomouc
klaskove@gmail.com

