

UM CASO DE SÍNDROMA DE TURNER COM CARDIOMIOPATIA DILATADA

I. CARMO, A. BRITES, B. SANCHEZ DAS NEVES, M. LIMA

Serviço de Medicina III. Hospital Santa Maria. Unidade de Cardiologia Pediátrica dos Hospitais Cívicos de Lisboa

RESUMO

Descreve-se um caso de Síndrome de Turner associado a atraso mental e hipotiroidismo, com possível Tiroidite. A doente encontrava-se em situação de insuficiência cardíaca congestiva devida a cardiomiopatia de tipo dilatado; o seu estudo ecocardiográfico levou à identificação dum trombo intracardiaco. A propósito deste caso fez-se uma breve revisão bibliográfica relativa às doenças associadas ao Síndrome de Turner.

SUMMARY

A Case of Turner's Syndrome with Congestive Cardiomyopathy

A case of Turner's Syndrome associated with retardation of mental development and hypothyroidism, with possible thyroiditis is described. The patient was in situation of congestive heart failure due to congestive cardiomyopathy; the echocardiographic investigation had resulted the presence of a cardiac thrombus. The literature of associated disorders in patients with Turner's syndrome is reviewed.

INTRODUÇÃO

A associação de Síndromas de Turner com hipotiroidismo e atraso mental é frequente. O facto de, no nosso presente, se apresentar a associação com uma insuficiência cardíaca, devida a cardiomiopatia de tipo dilatado, levou-nos ao aprofundamento do seu estudo cardiológico.

CASO CLÍNICO

M. J. é uma doente de 16 anos de idade, sexo feminino, que deu entrada no Serviço de Urgência do Hospital de Santa Maria em Fevereiro de 1985. Na doença actual constava o início duma rinofaringite um mês antes, que tinha sido medicada, mas à qual se sucedera três semanas depois uma estomatite, acompanhada de vômitos alimentares, grande prostração, sonolência, edemas marcados dos membros inferiores e aumento de volume do abdomen. Quinze dias depois mantinha-se toda a sintomatologia e após ter passado por outro serviço de urgência, onde foi feita P.L. (de resultado negativo), tendo tido alta 24h depois, a doente acabou por ir ao Banco do H.S.M., depois da manutenção de todos os sintomas ao longo de mais três dias.

À observação a nossa doente apresentava: atraso mental; grande prostração e sonolência; pele fria e seca com equimoses; temperatura-35,50; pulso-76 ppm; T.A.-70/50 mm; altura-1,35m; peso-41kg; cabelo seco e quebradiço; mal formação na implantação dos dentes; pterigium colli; implantação baixa dos cabelos; tórax quadrado em couraça; ausência de mamas femininas, com mamilos afastados; tons cardíacos apagados; abdomen aumentado de volume, distendido; genitais externos infantis sem pêlo púbico; membros apresentando: — cubito valgo, mãos curtas, dedos curtos, adiposidade no dorso dos dedos, geno varo, edema generalizado dos mem-

bro inferiores com pele cianosada.

O estudo do cariotipo desta doente revelou uma constituição 45X0, havendo portanto a ausência dum cromossoma sexual. Tratava-se dum Síndrome de Turner. De acordo com este diagnóstico, a doente apresentava valores altos de FSH-158 mUI/ml (v.n. max. 30) —, valores baixos de progesterona — 0,08ng/ml (v.n. min. 0,2) — e relativamente baixos de estrogéneos — 22,2pg/ml (v.n. min. 30). Este diagnóstico explicava a sua morfologia, documentada tanto pelo exame objectivo como pelo exame radiológico.

Mas não explicava a crise aguda que provocara o internamento hospitalar. Essa, atribuímo-la a falência da função tiroideia, como o laboratório demonstrou. A doente apresentava os seguintes valores: T3-11,9ng/dl (v.n. 83-213), T4-0,4µg/dl (v.n. 5,6-11,7), TSH — 6,3 UI/ml (v.n. 6,5). Este valor de TSH é paradoxalmente normal.

Os anti-corpos anti-tiroideos revelaram valores positivos anti-microsoma com aglutinação até 1/100 e anti-tiroglobulina negativos.

Apesar do título baixo de anti-corpos, a pouca idade da doente leva a admitir que se trata de um Síndrome de Turner associada a hipotiroidismo com tiroidite de Hashimoto¹.

O lipidograma correspondia à situação de hipotiroidismo (colesterol 290 mg/100 ml, LDL 210 mg/100 ml — para v.n. máx. 150 —, pré-β 31% — para v.n. 5-15%).

A doente tinha valores elevados de T.G.P. (96 U/l), TGO (48 U/l) e JGT (134), mas a ecografia hepática mostrava um fígado sem alterações da estrutura, embora de dimensões aumentadas.

A doente iniciou terapêutica com hormona tiroideia, mas dois meses depois, apesar da melhoria do estado geral, mantinham-se os edemas dos membros inferiores e o aumento do volume do abdomen. Foi então que se aprofundou o estudo cardiológico da doente.

EVOLUÇÃO CARDIOVASCULAR

— Primeira observação clínica: cianose acentuada, mais evidente na face, nos pavilhões auriculares e dedos das mãos. A pele, de um modo geral, estava fria, principalmente nas extremidades. Os pulsos eram débeis. Palpava-se hepatomegália.

A auscultação cardíaca revelava tons pouco audíveis e bradicardia (60/min.).

A tensão arterial sistólica era de 10 mm Hg.

O estudo ecocardiográfico efectuado na mesma data permitiu observar (Fig. 1): dilatação acentuada das cavidades cardíacas; hipocontractilidade ventricular (a fracção de encurtamento do ventrículo esquerdo foi calculada em 10%); presença de pequeno *tumor* pediculado na região apical do ventrículo esquerdo. Não havia sinais de derrame pericárdico.



Figura 1 — Mãos curtas, dedos curtos, adiposidade no dorso dos dedos

— Interpretação ecocardiográfica: a dilatação e a hipocontractilidade cardíacas faziam pensar em cardiomiopatia de tipo dilatado ou em miocardite. A imagem do pequeno *tumor* intracardiaco era sugestiva de trombo: parecia menos provável a hipótese de neoplasia — os mixomas observam-se geralmente nas aurículas e têm contorno irregular², os fibromas têm localização intra-mural^{3,4} e os rabiomios costumam ser múltiplos^{2,4}. No contexto clínico, considerou-se mais provável o diagnóstico de insuficiência cardíaca em cardiomiopatia de tipo dilatado associada a mixedema¹ e trombo no ventrículo esquerdo.

— Terapêutica proposta: decidiu-se compensar a insuficiência cardíaca, numa primeira fase, com diuréticos e digitálico. Quanto à terapêutica diurética, associou-se o Furosemido à Espironolactona. A digitalização foi feita com Digoxina.

Reservou-se a eventual administração de vasodilatadores para uma segunda fase, no caso de não desaparecer a clínica de insuficiência cardíaca. Esta atitude justifica-se, uma vez que o efeito inotrópico da própria tiroidina, associado ao digitálico e aos diuréticos, poderia permitir só por si a compensação cardíaca⁵.

Quanto ao trombo do ventrículo esquerdo, optou-se por uma atitude expectante, uma vez que se admitiu poder tratar-se de um trombo antigo já organizado e por outro lado serem controversas as vantagens de administração de anticoagulantes.

Houve melhoria clínica imediata e progressiva.

— Segunda observação clínica (dez meses depois): cianose só observável nos lábios; extremidades quentes; pulsos am-

plos. Tensão arterial sistólica: 12 mm Hg. Auscultação cardíaca: tons bem audíveis, sendo o primeiro desdobrado; sem sopros. Sem hepatomegália.

Um electrocardiograma efectuado revelou ritmo sinusal, frequência cardíaca de 100/min, intervalo PQ=0,16 seg. e QT=0,36 seg., alterações difusas da repolarização e ligeiro predomínio do ventrículo esquerdo.

A ecocardiografia, nesta data, mostrou cavidades dilatadas, hipocontractilidade do ventrículo esquerdo menos acentuada (fracção de encurtamento do ventrículo esquerdo = 15%), persistência da imagem correspondente ao trombo do ventrículo esquerdo.

DISCUSSÃO

Parece-nos possível a hipótese de uma causa comum para as duas doenças (hipotiroidismo e cardiomiopatia), se admitirmos que o mesmo agente patogénico provocou uma tiroidite e uma miocardite. Esta última, não sendo tratada logo desde o início com doses baixas de digitálico, evoluiu sempre para um quadro de cardiomiopatia de tipo dilatado⁶.

No momento, porém, em que a doente foi observada, os quadros de mixedema e de cardiomiopatia de tipo dilatado com insuficiência cardíaca estavam já numa fase crónica.

O trombo intracardiaco poderia ter tido origem na fase de miocardite aguda⁴ ou ter-se formado por estase sanguínea numa cardiomiopatia de tipo dilatado de longa duração³.

Não se registaram, por outro lado, alguns elementos ecocardiográficos descritos no mixedema recente e no de longa duração: no hipotiroidismo recente com repercussões cardiovasculares, costuma observar-se pequeno derrame pericárdico e não há geralmente alteração das dimensões das cavidades cardíacas, da espessura ou da contractilidade miocárdicas⁷. No hipotiroidismo crónico não compensado, é costume observar-se hipertrofia assimétrica do septo interventricular^{8,9}. Ora na nossa doente, não havia sinais de derrame pericárdico nem hipertrofia assimétrica do septo interventricular.

Por outro lado, o que era notório eram os sinais de cardiomiopatia de tipo dilatado.

Por último, é sabido que as repercussões cardiovasculares do hipotiroidismo desaparecem com a instituição da terapêutica de substituição^{6,8}. Nesta criança, embora tenha havido uma excelente melhoria após a terapêutica dirigida para o hipotiroidismo e para a cardiomiopatia, o registo ecocardiográfico mantém os sinais de dilatação das cavidades cardíacas e de hipocontractilidade miocárdica o que nos leva a admitir que se trata na realidade de uma doença independente, talvez desencadeada por uma causa comum.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A propósito da nossa doente e das doenças associadas ao Síndrome de Turner, de que ela é portadora, fez-se revisão bibliográfica, em relação sobretudo a trabalhos mais recentes.

A anomalia cromossómica do S. Turner resulta na ausência funcional da informação genética contida no braço curto de um cromossoma X, originando disgenesia ovárica, baixa estatura e alterações na diferenciação dos tecidos de origem mesodérmica (esqueleto, s. cardiovascular e urogenital interno) e ectodérmica. Pelo menos 50% destes indivíduos carecem de um segundo cromossoma X (45,x0) e os restantes têm qualquer um dos padrões cromossómicos anormais (46 XXp-; 46 x ring x; 46,xx/45,x0), podendo a expressão fenotípica variar desde alterações mínimas de aparência física até qualquer combinação dos clássicos estigmas de Turner.

A baixa estatura é uma das características major. O mecanismo subjacente a esta falência do crescimento não está ainda completamente esclarecido, mas sabe-se que não se relaciona com a deficiência de hormonas supra-renais, sexuais ou da tiróideia^{10,11}. A anomalia é de natureza primariamente genética, parecendo determinar uma deficiente resposta dos condrocitos às somatomedinas.

Um estudo recente¹² efectuado em indivíduos com S. Turner e com idades compreendidas entre os 2 e os 20 anos de idade, verificou em todos uma diminuição nas concentrações séricas de somatomedina C, e atraso na idade óssea e uma secreção de GH significativamente diminuída apenas entre os 9 e 20 anos. A baixa estatura observa-se em qualquer idade, com níveis normais ou diminuídos de GH sendo a causa provavelmente multifactorial. Embora a estrogenoterapia iniciada aos 13-15 anos de idade corrija os níveis de GH, uma relativa deficiência nesta hormona ainda existe nos anos que precedem esta terapêutica, o que pode ser decisivo para a estatura adulta.

A coartação da aorta tem sido descrita com a anomalia cardiovascular mais frequente neste síndrome (70% anom. c.v.), mas ultimamente alguns autores apontam a válvula aórtica bicúspida¹³. Também se descreveram alguns casos de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Muitos estudos sobre S. Turner incluíram o atraso mental como uma característica clínica, mas trabalhos de Garron (1977) não encontraram uma diminuição intelectual global, mas uma *performance* média de Q. I. mais baixa que na população em geral, devida a anomalias específicas da organização perceptiva (diminuição da percepção direccional, orientação espacial e aptidão perceptiva e fraca memória imediata e visual). A capacidade verbal não é afectada, embora localizada ao hemisfério direito. Pensa-se que as hormonas sexuais são necessárias à lateralização das funções da linguagem ao hemisfério esquerdo e que nos indivíduos com S. Turner a função da linguagem anormalmente processada no hemisfério direito, de algum modo iria interferir com as tarefas da *performance*, normalmente analisadas neste hemisfério. Também se tem tentado explicar estes déficits espaciais com base numa disfunção focal do SNC, mas os estudos continuam. Curioso é também referir que estes indivíduos têm uma *performance* diminuída em áreas em que os homens sobressaiem (aptidão numérica e espacial) e em áreas nas quais as mulheres geralmente sobressaiem (fluência da linguagem e memória imediata). Embora sejam fenotípica e emocionalmente femininas, eles têm uma *performance* consistente com o seu status cromossómico sexual indeterminado¹⁴.

Estudos experimentais indicam que as hormonas sexuais desempenham um papel importante na normal maturação da função cerebral dos mamíferos, podendo por analogia, a imaturidade do sistema cognitivo no S. Turner resultar da falta da influência neuro-hormonal no cérebro. Apoiam esta hipótese os subtestes de *performance* e respostas visuais evocadas, em que estes indivíduos apresentam um padrão semelhante ao de crianças do sexo feminino entre os 6 e os 9 anos de idade¹⁴.

Este síndrome tem assim proporcionado uma oportunidade única para estudar os determinantes genéticos da capacidade cognitiva.

Quanto às doenças associadas, passamos a enumerá-las:

I.D. Auto-Imunes: Tiroideia (Tiroidite de Hashimoto — a mais prevalente-hipotiroidismo, hipertiroidismo); Artrite Reumatóide; D. inflamatórias do intestino (colite ulcerosa, D. Crohn); D. Addison; Pseudo Tumor Cerebri¹⁵. II Outras doenças: Intolerância Oral aos hidratos de carbono; Diabetes Mellitus II; Hiperprolactinémia¹⁶; Tumores não gonadais

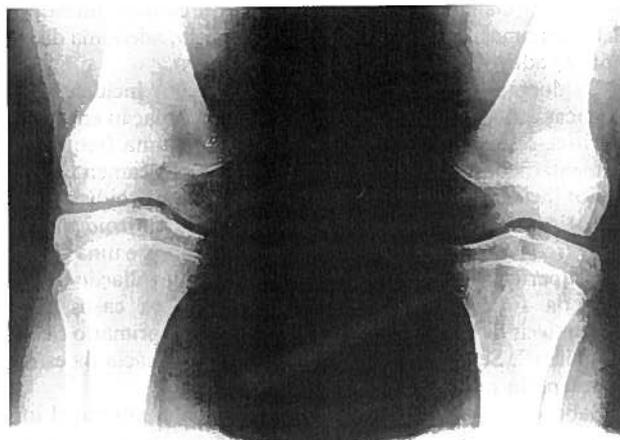


Figura 2 — Radiografia dos joelhos: o côndilo femoral externo tem menores dimensões e está aplanado, com perda da esfericidade normal. O prato tibial na sua metade interna tem diminuição da altura.

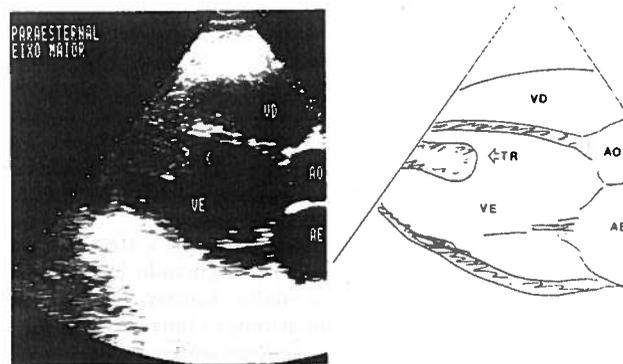


Figura 3 — Primeiro ecocardiograma bidimensional: abordagem paraesternal, segundo o eixo maior do ventrículo esquerdo. Cavidades dilatadas. Trombo na região apical do VE. Abreviaturas: AE — aurícula esquerda; AO — aorta; TR — trombo; VD — ventrículo direito; VE — ventrículo esquerdo.

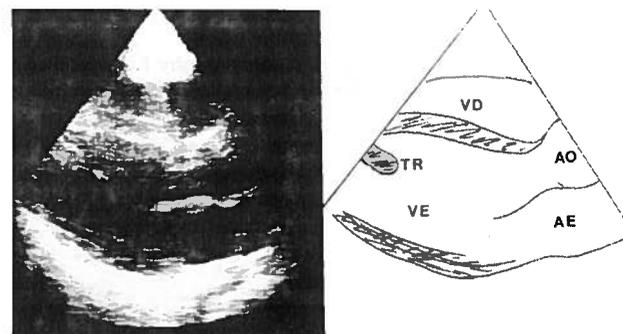


Figura 4 — Segundo ecocardiograma bidimensional: mesmo plano utilizado na figura 1. Mantem-se a dilatação das cavidades. O trombo do ventrículo esquerdo parece ter reduzido de dimensões. Abreviaturas: como na figura anterior.

— 2,7% (Ganglioneuroma S.R., T. Carcinóide intestino, Schwannomas, meduloblastoma do cerebelo, adenoma da hipófise, adenocarcinoma de polipos cólicos).

Os doentes com S. Turner têm uma maior incidência de doenças auto-imunes da Tireoideia que a população em geral. Verifica-se, do ponto de vista imunológico, uma frequência aumentada de anti-corpos anti-tiroideus, e clinicamente, uma maior incidência de tiroidite Hashimoto e hipotiroidismo (ou hipertiroidismo) primários. Os anti-corpos anti-tiroideus são mais frequentes nos mosaicos com linhas 150-X e uma titulação superior a 1/40 indica a necessidade da avaliação periódica da função tiroideia, pois são estes os casos mais susceptíveis de desenvolver um hipotiroidismo primário ou secundário¹⁷. Se tal avaliação se não fizer, a eficácia da estrogenerapia pode ser mal interpretada¹⁸.

Sabe-se que a auto-imunidade desempenha um papel importante na etiologia das aberrações cromossómicas. A maior incidência de doenças auto-imunes da tireoide verificada quer em indivíduos com S. Turner, quer nos seus progenitores, sugere que a predisposição genética de um dos progenitores para desenvolver auto-anticorpos (contra a tireoide ou outros órgãos) se associa a um aumento da prevalência do cariotipo XO na descendência.

A intolerância oral aos H.C. resulta da insuficiente libertação e aumento da resistência periférica à insulina, mecanismos estes relacionados com a glicoregulação intestinal (estimulação da secreção da insulina pelas hormonas intestinais) e dependentes de material genético contido no cromossoma X. A estrogenerapia actua apenas como factor etiológico adicional¹⁹.

Também se verifica maior incidência de Diabetes M. II nestes indivíduos e seus familiares em 1.º grau, o que sugere a possibilidade de a Diabetes ou um dos seus factores etiológicos predispor a anomalias mitóticas¹⁹.

A ausência do braço curto do cromossoma X afecta a diferenciação dos tecidos ectodérmicos, originando lesões cutâneas (naevus pigmentados), anomalias neurológicas (surdez da percepção, daltonismo), hamartomas e uma maior predisposição às doenças malignas, predominantemente neurogénicas, podendo neste aspecto, incluir-se o S. Turner entre as displasias ectodérmicas congénitas (ou facomatoses)²⁰.

BIBLIOGRAFIA

- 1 WILSON, J.; FOSTER, D.W.: *Williams Textbook of Endocrinology*. Eds W.B. Saunders Company, seventh edition, Philadelphia, 1985.
- 2 DUPUIS C., KACHANER J., PERNOT C., QUERO-JIMENEZ M. et REY C. *Cardiologie Pédiatrique*. Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1981.
- 3 HUNTER S. and HALL R. *Echocardiography 1*. Edumburgh, London, Melbourne and New York. Churchill Livingstone. 1982.
- 4 MARX G.R., BIERMAN F.Z., MATTHEWS E. and WILLIAMS R. Two-dimensional echocardiographic diagnosis of intracardiac masses in infancy. *JACC*, 1984, 3,3:827-32.
- 5 FRIEDMAN W.F. and GEORGE B.L. New concepts and drugs in the treatment of congestive heart failure. *Pediatr. Cl. North Am.* 1984, 3,6:1197-1227; *Symp. on Pediatric Cardiology*. Guest Ed.: Rosenthal A.W.B. Saunders Company.
- 6 GASUL B.M., ARCHILLA R.A. and LEV M. *Heart disease in Children*. 2nd printing J B Lippincott Co. Philadelphia and Toronto, 1966.
- 7 ADAMS F.H. and EMMANOVILIDES G.C. *Moss' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. 3 rd Ed. Baltimore/London. Williams & Wilkins. 1983.
- 8 SANTOS A.D., MATHEW P.K. and MILLER R.P. The cardiomyopathy of hypothyroidism revisited. *Am. J. Dis. Child.* 1980, 134:547-9.
- 9 SANTOS A.D., MILLER R.P., MATHEW P.K., WALLACE W.A., CAVE W.T. JR. and HINOJOSA L. Echocardiographic characterization of the reversible cardiomyopathy of hypothyroidism. *Am. J. Med.* 1980; 68:675-82.
- 10 RATCLIFFE, S.G.: The effect of cromosome abnormalities on human growth. *Brit Med Bull*, 1981; 37(3):291-5.
- 11 SMITH, D.W. *Recognizable patterns of human malformations (Major problems in clinical pediatrics)*. Philadelphia: W B Saunders, 1982:72-5.
- 12 ROSS, J. L., et al.: Growth hormone secretory dynamics in Turner. *J Pediatr*, 1985 Feb; 106(2):202-6.
- 13 MILLER, M.J.; GEFFNER, M.E.; LIPPE, B.M., et al.: Ecocardiography reveals a high incidence of bicuspid aortic valve in Turner Syndrome. *J Pediatr*, 1983; 102:47-50.
- 14 PIDCOCK, S.S.: Intellectual functioning in Turner Syndrome. *Developmental Med child Neurol*, 1984; 26:539-45.
- 15 SYBERT, V.P., et al.: Pseudo tumor cerebri and Turner. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985 Feb; 48(2):164-6.
- 16 RUDOLF K. et al.: Rhe coincidence of gonadal dysgenesis and hyperprolactinemia. *Zentrabl Gynecol*, 1985; 107(14):889-93.
- 17 MCHARDY-YOUNG, S; DONIACH, O.: Thyroid function in Turner's Syndrome and allied conditions. *Lancet*, 1970; II:1161-3.
- 18 PAI, G.S.; LEACH, D.C; WEISS, L.: Thyroid abnormalities in 20 children with Turber Syndrome. *J Pediatr*, 1978; 91:267-9.
- 19 POLYCHRONAKOS, C; LETARTE, J.; COLLU, R., et al.: Carbohydrate intolerance in children and adolescents with Turner Syndrome. *J Pediatr*, 1980; 96:1009-14.
- 20 WERTELECKI, W.; FRAUMENI, J.F. JR.; MULVIHILL, J.J.: Non gonadal neoplasia in Turner's Syndrome. *Cancer*, 1970; 26:485-8.

Pedido de Separatas:
Isabel do Carmo
Serviço de Medicina III
Hospital de Santa Maria
1600 Lisboa — Portugal