

Atteintes cardio-vasculaires du syndrome de Turner. A propos d'un cas d'anévrisme artériel sous-clavier

M. LACOMBE *, G. LESÈCHE *

Service de Chirurgie vasculaire
Hôpital Beaujon
92118 CLICHY CEDEX
Correspondance :
Professeur M. Lacombe
Service de Chirurgie Vasculaire

Hôpital Beaujon
92118 CLICHY CEDEX
Tél. : 01.40.87.50.32
Fax : 01.40.87.44.05
E-mail : michel-lacombe@club-internet.fr

L'existence d'anomalies cardio-vasculaires est bien connue au cours du syndrome de Turner. Les plus fréquentes sont les atteintes valvulaires cardiaques et les coarctations de l'aorte. L'existence d'anévrismes artériels périphériques est beaucoup plus rare. Nous avons eu à prendre en charge une patiente atteinte de syndrome de Turner et porteuse d'un anévrisme de l'artère sous-clavière gauche.

Observation

Il s'agit d'une jeune fille de 16 ans 4 mois. Le syndrome de Turner fut diagnostiqué à l'âge de 11 ans et 5 mois en raison d'anomalies morphologiques discrètes : petite taille, implantation basse des cheveux, nævi, cubitus valgus, thorax en entonnoir, pli palmaire simien. Les examens effectués à l'époque donnèrent les résultats suivants :

biologie moléculaire de l'X : une seule bande en faveur du syndrome de Turner,

biologie moléculaire de l'Y : négative,

caryotype 45 XO,

échographie abdomino-pelvienne : ovaires mesurés à 11 et 14 mm avec absence de follicule,

taille à - 2 DS (131,5 cm) et âge osseux : 10 ans.

Un traitement par hormone de croissance, commencé en août 1995, permit un gain statural de 19 cm entre 1995 et 1998. En juin 1999 (15 ans et 9 mois), un traitement œstrogénique fut commencé en raison de l'impubérisme.

En 1999, un bilan cardiaque fut entrepris car une petite communication inter-ventriculaire avait été suspectée après la naissance. Ce bilan montra l'absence de C.I.V. mais l'existence d'une bicuspidie aortique et d'une importante dilatation de l'artère sous-clavière gauche. Le scanner 3D (figure 1) et l'angiographie numérisée par voie artérielle (figure 2) objectivèrent cette dilatation. Celle-ci était fusiforme et commençait à l'origine de la sous-clavière sur l'aorte ; elle s'étendait sur 48 mm de haut, l'artère reprenant des dimensions normales au sommet du thorax, en amont de l'origine de l'artère vertébrale.

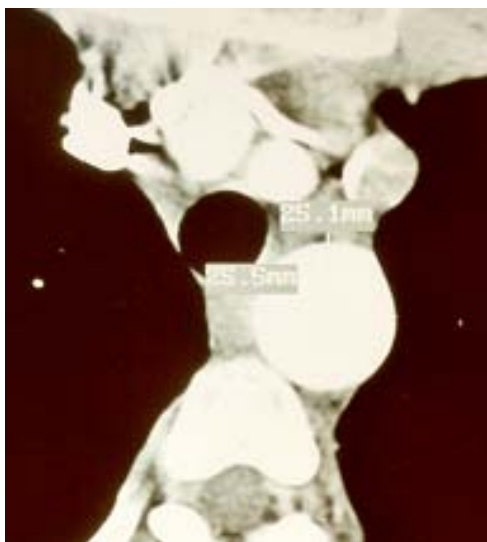


FIGURE 1. Tomodensitométrie 3D : volumineuse dilatation fusiforme de la sous-clavière gauche dès son origine aortique.
A : vue en coupe
B : vue frontale.

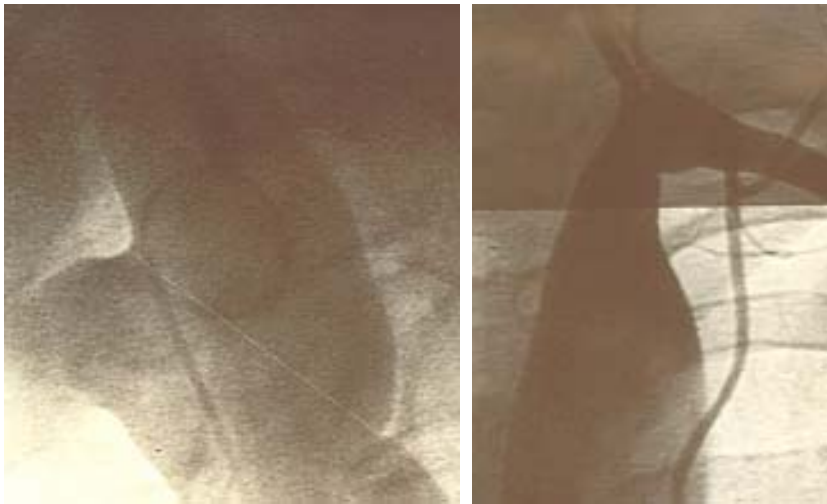


FIGURE 2. Artériographie rétrograde par Seldinger fémoral.
A : vue de profil montrant l'énorme dilatation de la sous-clavière.
B : vue de face montrant que la dilatation anévrysmale s'arrête au sommet du thorax.

Compte tenu des dimensions de cette ectasie et de l'âge jeune de la patiente, une indication chirurgicale fut retenue en vue de la prévention d'une éventuelle rupture. L'intervention, le 24 février 2000, comporta une thoracotomie gauche objectivant l'anévrysme. L'implantation de celui-ci sur la crosse aortique était large de 30 mm, se continuant sans collet individualisé et sans démarcation nette avec la paroi aortique. L'aorte elle-même était normale, non anévrysmale, indemne de toute lésion, tant au niveau de sa crosse que de sa partie descendante. L'anévrysme fut réséqué après section de la sous-clavière à son origine sur la crosse aortique. Cette dernière fut suturée sur deux bandelettes de téflon puis, par voie cervicale, la sous-clavière distale fut réimplantée dans la carotide primitive gauche.

L'examen histologique de la paroi anévrysmale montra une dissociation des fibres élastiques de la média par une substance muco-saccharidique d'aspect œdémateux intensément colorée par le bleu Alcian et une intima normale. L'immunomarquage montra une positivité des cellules endothéliales pour le facteur VIII et CD 34 et une fixation intense de CD 34 sur des cellules contenues dans la média. L'actine muscle lisse et la desmine mirent en évidence des éléments cellulaires épars dans la média.

Un scanner 3D effectué en janvier 2001 montra un aspect normal de la crosse aortique, une anastomose carotido-sous-clavière bien perméable avec un calibre normal de l'artère sous-clavière (figure 3).

Avec trois ans de recul, l'état de la patiente était satisfaisant, sans altération de la reconstruction artérielle.

Commentaires

Le syndrome de Turner ou dysgénésie ovarienne est une aberration hétérochromosomique, c'est-à-dire une affection génétique provoquée par une anomalie de nombre ou de répartition des chromosomes sexuels au niveau des cellules.

Cette anomalie résulte d'une absence de séparation des chromosomes sexuels lors de la division cellulaire.

Lorsqu'elle se produit chez l'un des géniteurs de la patiente atteinte, l'absence de migration d'un des chromo-

somes sexuels survient au cours de la gamétogenèse au stade de la méiose. Il en résulte la formation de gamètes anormaux : un des chromosomes sexuels n'ayant pas migré, certains gamètes sont dépourvus de chromosome sexuel ce qui réalise une monosomie. Dans 75 % des cas, le gamète anormal est d'origine paternelle, dans 25 % des cas d'origine maternelle. La fécondation par un tel gamète anormal aboutit à un œuf aneuploïde dont la formule chromosomique ne comporte que 45 chromosomes en raison de l'absence d'un des chromosomes sexuels. Le développement de cet œuf entraîne la formation d'un embryon dont toutes les cellules sont identiques et dont la formule chromosomique est 45 XO (soit 45 chromosomes dont un seul chromosome X), ce qui constitue une *monosomie homogène*. Cette éventualité représente 80 % des cas de syndrome de Turner.

FIGURE 3. Contrôle post-opératoire par tomographie 3D : bonne perméabilité de l'anastomose carotido-sous-clavière (flèches noires) et crosse aortique régulière (flèches blanches).



Plus rarement, l'anomalie de migration chromosomique se produit sur l'œuf fécondé, pendant son développement et au stade de blastomère. Alors que l'œuf possède, au départ, un nombre normal de chromosomes, l'anomalie va entraîner la constitution de lignées cellulaires aneu-ploïdes (à nombre anormal de chromosomes sexuels) juxtaposées aux lignées normales ce qui caractérise les formes dites *en mosaïque* qui représentent 20 % environ des syndromes de Turner. Dans ces formes en mosaïque, des lignées cellulaires normales (à formule 46 XX) coexistent avec des cellules à formule 45 XO mais d'autres combinaisons sont possibles (45XO / 47XXX, par exemple).

Le syndrome de Turner comporte un ensemble de malformations frappant différents appareils : malformations squelettiques (micrognathie, thorax en bouclier avec écartement exagéré des mamelons, étroitesse du bassin, cubitus valgus, genu varum, pterygium colli), rénales (rein en fer à cheval), cutanées (nævi pigmentaires), viscérales, notamment agénésie ovarienne, enfin malformations cardio-vasculaires. Il existe parfois un déficit intellectuel mais on peut observer des sujets à niveau mental normal voire élevé.

L'agénésie ovarienne est l'élément constant et fondamental du syndrome. Les ovaires sont réduits à des bandelettes conjonctives. Il en résulte un impubérisme complet avec aménorrhée primaire, absence de seins, défaut de pilosité pubienne, vulve, vagin et utérus infantiles. Biologiquement, la carence en œstrogènes est totale et, après l'âge pubertaire, on retrouve une diminution très importante de l'élimination urinaire des 17-céto-stéroïdes et une augmentation de celle des gonadotrophines. Le fonctionnement surrénal est normal. Cette forme complète est l'apanage des monosomies 45 XO. Dans les formes en mosaïque, il peut persister des résidus ovariens avec un capital folliculaire autorisant un développement folliculaire et une ovulation par un traitement utilisant des gonadotrophines humaines. Des grossesses spontanées sont survenues de façon exceptionnelle chez ces patientes.

Les problèmes endocriniens sont très fréquents, et notamment les atteintes thyroïdiennes (thyroïdite auto-immune avec hypothyroïdie) sept fois plus fréquentes chez l'adulte turnérienne que dans la population générale [1]. L'intolérance au glucose et le diabète semblent également plus fréquents [2, 3]. D'autres atteintes auto-immunes (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, myasthénie, etc.) ont aussi une incidence accrue. Les troubles auditifs sont également fréquents avec une hypoacousie liée à des antécédents d'otite moyenne très fréquents dans l'enfance et à une dégénérescence cochléaire.

Les anomalies cardio-vasculaires sont retrouvées chez, environ, 50% des patientes porteuses d'un syndrome de Turner.

Les *cardiopathies congénitales* sont les plus fréquentes. Elles touchent avant tout le cœur gauche. L'anomalie la plus fréquente est la bicuspidie aortique [4], observée chez 20% des sujets et présente aussi chez notre opérée. La coarctation aortique est fréquente également, observée dans 10 à 15 % des cas [5, 6]. Des communications inter-

auriculaires ou inter-ventriculaires ont été observées et, plus rarement, des retours veineux pulmonaires anormaux. Les communications intra-cardiaques peuvent être associées à une bicuspidie aortique, à des anomalies valvulaire ou artérielle pulmonaire et/ou à une atteinte mitrale (prolapsus, rétrécissement). Le profil chromosomique influe sur la nature des anomalies rencontrées. Les cardiopathies congénitales sont présentes chez 40 % environ des sujets porteurs de monosomies homogènes 45 XO (contre 0,8 % dans la population générale) ; elles sont moins fréquentes (22 % environ) en cas de formules chromosomiques en mosaïque [7]. La coarctation aortique est plus fréquente dans les formules 45 XO, la sténose pulmonaire dans les mosaïques 45 XO – 46 XX. Enfin, dans la formule isochrome X (chromosome X dont les deux bras sont identiques), on ne retrouve pas d'anomalies cardiaques mais fréquemment une hypertension artérielle isolée.

Les *anomalies acquises* sont fréquentes également. L'hypertension artérielle est observée chez environ 25 % des patientes adultes ; elle est de survenue précoce [8] et apparaît en dehors de toute cardiopathie ou malformation. La dissection aortique est une des causes de mortalité chez les patientes atteintes de syndrome de Turner [9]. En 1998, Sybert [10] avait colligé 42 observations de dissection aortique publiées dans la littérature. La dissection s'observerait chez les patientes hypertendues, lorsqu'existe une dilatation aortique [11] ou lorsqu'une coarctation aortique n'a pas été opérée ; elle semble plutôt en rapport avec l'existence d'une atteinte généralisée de la média artérielle telle une dysplasie fibro-musculaire ou surtout une médianécrose kystique [12]. Cette atteinte de la média peut aussi être responsable d'anévrysmes artériels périphériques. Ces derniers sont cependant exceptionnels. Nous n'avons retrouvé, dans la littérature, qu'une seule observation comparable à la notre, d'anévrysme sous-clavier associé à un syndrome de Turner [13]. Notre observation serait donc le deuxième cas mondial de cette association pathologique. Cette rareté des atteintes artérielles périphériques est relativement paradoxale puisque les patientes atteintes de syndrome de Turner ont, outre l'éventualité d'une atteinte de la média artérielle, une fréquence accrue de facteurs de risque vasculaire : intolérance au glucose (30 à 60 % des patientes) voire diabète vrai, hypercholestérolémie (30 à 50 % des patientes), obésité, hypertension artérielle. L'examen histologique de la paroi de l'anévrysme de notre patiente n'a pas montré la présence de stigmates de médianécrose kystique mais une dissociation des fibres élastiques de la média par une substance muco-polysaccharidique. Ces constatations sont comparables à celles de l'observation mentionnée ci-dessus. Il est très frappant de constater que l'aspect angiographique de ces deux observations est rigoureusement identique.

L'indication opératoire est basée sur le risque évolutif potentiel de ces anévrysmes d'autant qu'il est classique d'insister sur la fragilité des tuniques artérielles chez ces patients. La revascularisation de l'artère sous-clavière par implantation de celle-ci dans la carotide primitive gauche a permis d'éviter l'utilisation d'une prothèse synthétique, ce qui est toujours préférable chez les sujets jeunes ; dans

l'observation d'Akasaka et coll. [13], la sous-clavière a été remplacée par une prothèse en Dacron.

Conclusions

La fréquence des anomalies cardio-vasculaires au cours du syndrome de Turner justifie un bilan cardiologique systématique chez ces sujets. Nombre de ces anomalies sont curables chirurgicalement, même chez le sujet jeune, avec de bons résultats. En cas d'anévrisme artériel, le risque de rupture légitime le traitement chirurgical. Enfin, une surveillance cardiologique prolongée de ces patientes est nécessaire pour le dépistage d'une évolutivité et notamment d'une atteinte aortique

Références

1. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner's syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 147-58.
2. Garden AS, Diver MJ, Fraser WD. Undiagnosed morbidity in adult women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol* 1996 ; 45 : 589-93.
3. Tanaka T, Sato M, Tanae A, Hibi I. Glucose tolerance in Turner syndrome. In : Hibi I, Takano K eds. Basic and clinical approach to Turner's syndrome, Elsevier 1993, 107-13.
4. Miller MJ, Geffner ME, Lippe BM, Itami RM, Kaplan SA, DiSessa TG et al. Echocardiography reveals a high incidence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome. *J Ped* 1983 ; 102 : 47-50.
5. Reifenshtein GH, Syracuse NY, Levine SA, Gross RE. Coarctation of the aorta. A review of 104 autopsied cases of the "adult type" 2 years of age or older. *Am Heart J* 1947 ; 33 : 146-68.
6. Ravelo HE, Stephenson LW, Friedmann S, Chatten J, Rashkind WJ, Vidas M et al. Coarctation resection in children with Turner's syndrome. A note of caution. *J Thor Cardiovasc Surg* 1980 ; 80 : 427-30.
7. Nora JJ, Torre FG, Sinha AK, McNamara DG. Characteristic cardiovascular anomalies of XO Turner syndrome, XX and XY phenotype and XO/XX Turner mosaicism. *Am J Cardiol* 1970 ; 25 : 639-41.
8. Strader WJ III, Wachtel HL, Lundberg GD Jr. Hypertension and aortic rupture in gonadal dysgenesis. *J Ped* 1971; 79 : 473-5.
9. Lie JT. Aortic dissection in Turner's syndrome. *Am Heart J* 1982 ; 103 : 1077-80.
10. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998; 101: E11.
11. Lin AE, Lippe BM, Geffner ME, Gomes A, Lois JF, Barton CW et al. Aortic dilation, dissection and rupture in patients with Turner syndrome. *J Ped* 1986 ; 109 : 302-5.
12. Kostich ND, Opitz JM. Ullrich-Turner syndrome associated with cystic medial necrosis of the aorta and great vessels. *Am J Med* 1965 ; 38 : 943-50.
13. Akasaka T, Mitsuishi T, Nakajima H, Suzuki R, Shimizu S. Aneurysm of the left subclavian artery associated with Turner's syndrome. Successful surgical treatment. *J Cardiovasc Surg* 1989 ; 30 : 945-7.

Discussion

Intervention de G. Manton :

Sur le plan technique que préconisez-vous pour le contrôle de l'origine de l'anévrisme sous clavier sur l'aorte ? Y a-t-il une place pour une approche endovasculaire ?

Réponse de M. Lacombe :

Le contrôle vasculaire a été réalisé par clampage latéral de l'aorte empiétant sur le segment horizontal de la crosse de façon à dégager largement l'origine de l'artère sous-clavière.

L'âge très jeune de cette patiente, le volume de la lésion anévrismale et l'incertitude concernant le devenir à très long terme des endoprothèses artérielles ont fait opter pour un traitement chirurgical. Celui-ci a permis d'éviter l'emploi d'une prothèse ce qui paraît préférable chez les sujets jeunes. Il n'y a donc pas de place pour la chirurgie endo-vasculaire dans un cas semblable.

Intervention de Y. Laburthe-Tolra :

Quelle est l'origine acquise ou congénitale de la scoliose au cours d'un syndrome de Turner ?

Différenciez-vous les origines du syndrome de Turner du syndrome de Noonan ?

Réponse de M. Lacombe :

Les déformations congénitales du rachis concernent essentiellement le rachis cervical. Il s'agit d'hypoplasie ou de bloc des vertèbres cervicales réalisant un pterygium coli. Les scolioses dorso-lombaires paraissent plutôt acquises et peuvent parfois être en rapport avec une déminéralisation osseuse notamment chez les patientes n'ayant pas eu de