

ENFISEMA PULMONAR EM DOENTE COM SÍNDROME DE TURNER

ANTÓNIO MANUEL S. de SOUSA, CONCEIÇÃO LOURENÇO, INÊS BARROS, TERESA MARTINHO, ALBINA BRÁS, TERESINHA SANTOS, BARROS VELOSO

Serviço de Medicina I. Hospital Santo António dos Capuchos. Lisboa.

RESUMO

O Síndrome de Turner foi descrito pela primeira vez em 1938 por Henry Turner e tem uma incidência de 1:3000 mulheres nascidas. Os autores apresentam um caso raro de uma mulher de 48 anos com Síndrome de Turner, cujo cariótipo era (46, X, i(Xq)), tardiamente diagnosticado, associado a enfiseма pulmonar e hipertensão pulmonar.

O caso e os métodos de estudo são apresentados. Alguns aspectos deste caso, nomeadamente a hipótese do enfiseма pulmonar se relacionar com Síndrome de Turner, são discutidos.

SUMMARY

Pulmonary emphysema in a patient with Turner's syndrome

Turner's Syndrome was first described in 1938 by Henry Turner and has an incidence of 1:3000 live female births. The authors present an unusual case of a 48-year-old woman with late diagnosed Turner's Syndrome. Whose karyotype was (46, X, i(Xq)), associated with a pulmonary emphysema and pulmonary hypertension. The case and the methods of study are presented. Some aspects of this case, namely the hypothesis of an association between the pulmonary emphysema and Turner's Syndrome are discussed.

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Turner, também conhecido como Síndrome de Schereshevskii-Turner ou Síndrome de Varny-Turner, caracteriza-se pela ausência total de um dos dois cromossomas X na mulher, tendo uma incidência de 1:3000 mulheres nascidas.

Para além da ausência total de um dos cromossomas X, podem surgir como mosaicos (45, X/46,XX), (45, X/47, XXX) ou (45, X/46, XXX), ter o cromossoma afectado em anel, ou um cromossoma X unicamente de braços longos, pela perda dos pequenos braços.

Neste último caso, os indivíduos tendem a ter o quadro completo das alterações deste Síndrome, pelo que a deleção do braço curto do cromossoma X parece ser o factor mais importante¹.

O Síndrome de Turner conduz a alterações na diferenciação dos tecidos de origem mesodérmica e ectodérmica.

Os indivíduos com este Síndrome podem apresentar baixa estatura, por provável resposta deficiente dos condrocitos às somatomedinas e diminuição da secreção da hormona do crescimento (hGH)², não ultrapassando normalmente os 142 cm, um excesso de pregas cutâneas que lhes confere uma aparência senil prematura, pterygium colli, implantação baixa do cabelo na nuca, mandíbula pequena, maloclusão dentária, pavilhões auriculares prominentes de baixa implantação, bem como opacificação corneana, ptose palpebral, cataratas, estrabismo e epicanto. O tórax é alargado, classicamente descrito como *em couraça*, com mamilos afastados, múltiplos naevi, assim como os quartos metacárpicos curtos, cubitus valgus, genu valgus, hipoplasia ungueal, pêlos axilares e púbicos escassos, infantilismo genital, com ausência de desenvolvimento mamário, ovários substituídos por linha bilaterais de estroma fibroso que normalmente não possuem óvulos desenvolvidos, levando a esterilidade habitual. No entanto, cerca de 2% das doentes conseguem engravidar, embora menos de dois terços dessas gravidezes consigam ser de termo e 18,4% resultaram em malformações³. Vários casos de doentes com monossomia X têm sido descritos com gravidezes de termo^{4,5}.

A cardiopatia congénita está descrita em cerca de 17% dos doentes, sendo a alteração mais frequente a coartação da aorta, seguindo-se a estenose aórtica e a aórtica bicúspide⁶.

Existem anomalias renais, a mais comum das quais é o rim em ferradura.

A nível do tracto Gastrointestinal, há uma maior frequência de telangiectasias e de hemorragias.

As deficiências mentais são raras, mas é comum uma desorientação espacial, com fraca memória imediata e visual, que conduz a baixas pontuações nos testes cognitivos⁷. A imaturidade do sistema cognitivo pode resultar da falta de influência neurohormonal do cérebro.

Ocasionalmente, podem ser encontradas outras alterações tais como sela turca anómala, osteoporose, costela cervical, cifoescoliose, fusões vertebrais, espinha bífida, hipertensão essencial ou doença otológica⁸. Quanto à osteoporose, justifica-se o tratamento estrogénico prolongado nos doentes com disgenesia gonadal, como prevenção⁹.

Várias doenças auto-ímmunes parecem estar associadas a este Síndrome, tais como a Tireoide de Hashimoto, a Artrite Reumatóide, as Doenças Inflamatórias do intestino, a Doença de Addison ou o Pseudo Tumor Cerebri¹⁰. Também a hiperprolactinémia e a intolerância oral aos Hidratos de Carbono parecem estar associadas ao Síndrome de Turner, esta última resultando da insuficiente libertação e resistência periférica aumentada à insulina.

Um diagnóstico e tratamento precoces do Síndrome de Turner, são importantes para a melhoria da estatura destes doentes¹¹. Um estudo multicêntrico japonês efectuado com 203 doentes após um tratamento¹² e com 94 doentes depois de dois anos de tratamento¹³, demonstrou que a hGH é útil no aumento do crescimento destes doentes, com elevação das somatomedinas C do plasma, sem aumento da idade óssea do doente. Estudos levados a efeito por um grupo espanhol com 48 doentes¹⁴ e por um grupo norte-americano com 67 doentes¹⁵, também demonstraram bons resultados com o uso da hGH, só ou associada à oxandrolona¹⁶.

Muitos doentes com Síndrome de Turner sofrem de ansiedade, solidão e sentimentos de inferioridade, pelo que é importante nestes casos um apoio psiquiátrico¹⁷, bem como uma correcta informação dos doentes e dos pais¹⁸.

O enfiseма pulmonar pode definir-se como a distensão dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais, como destruição dos septos alveolares.

Os dois padrões morfológicos mais importantes, envolvem os bronquíolos respiratórios e os ductos alveolares no centro do ácino (enfisema centroacinar), ou todo o ácino (enfisema panacinar).

Estas alterações levam, não só à redução da área da membrana alveolar disponível para trocas gasosas, mas também à profusão de áreas não ventiladas e à ventilação de outras não profundas, com alterações da relação ventilação/perfusão. Também originam uma diminuição do suporte das vias aéreas, com excessivo colapso na expiração.

O enfisema pulmonar, não se encontra estabelecido como pertencendo ao quadro clínico do Síndrome de Turner.

CASO CLÍNICO

J.V.L., sexo feminino, 48 anos, doméstica, natural e residente na Amadora, raça branca, internada pelo Serviço de Urgência do Hospital de S. José por dispneia em repouso, cansaço fácil e cianose.

Tem história de vários internamentos nos últimos anos, quatro dos quais no Serviço 1 do Hospital dos Capuchos nos últimos dois anos e meio, durando de três a quatro semanas, sendo o mais recente de 20/12/90 a 06/01/91, todos por cansaço fácil e dispneia.

Dos dados fornecidos pela doente e através da consulta de processos clínicos anteriores, apurou-se o aparecimento nos últimos 4 anos de dispneia para esforços progressivamente menores, com períodos de exacerbação, relacionados sobretudo com infecções respiratórias. Referia ainda astenia e adinamia, negando, entre outros: ortopneia, dispneia paroxística nocturna, edemas dos membros inferiores, anorexia e emagrecimento. Negava história de tabagismo, passivo ou activo, ou de exposição a poluentes, bem como história familiar de patologia respiratória.

Ao Exame Objectivo, a doente apresentava-se vigil, desorientada e pouco colaborante, com dificuldade na expressão verbal.

Tinha 32 kg de peso, 135 cm de altura, temperatura axilar de 36°C, Tensão arterial de 80/60 mmHg, Frequência respiratória de 40 ciclos/minuto e Frequência cardíaca de 130 batimentos/minuto, rítmica e regular, com pulsos periféricos pouco amplos.

A pele apresentava-se pálida com mucosas hidratadas mas cianosadas. Havia uma aparência senil prematura conferida por um excesso de pregas cutâneas, múltiplos naevi e escassos pêlos axilares e púbicos (Fig. 1).

Observava-se ao nível da cabeça uma implantação baixa do cabelo e dos pavilhões auriculares, com hipoplasia mandibular e ausência de várias peças dentárias.

Não havia engurgitamento jugular a 45° e não se apalpava a tiroideia.

O Tórax estava alargado, com hipoplasia mamária acentuada e distância aumentada entre os mamilos, observando-se também tiragem supraclavicular e intercostal. A auscultação do hemitórax esquerdo, ouvia-se uma diminuição homogénea do murmúrio vesicular e atritos pleurais na metade inferior, enquanto que no hemitórax direito se auscultavam ferveores crepitantes de médias e grossas bolhas, no terço inferior. A percussão percebia-se uma submacicez no terço inferior do hemitórax esquerdo.

Na auscultação cardíaca havia taquicardia com refluxo hepatojugular à palpação abdominal. Nos membros, observavam-se cubitus valgus, encurtamento do primeido dedo de ambos os pés e edemas bilaterais na metade inferior das pernas.

O Exame neurológico não revelava alterações para além das descritas anteriormente.

Os exames analíticos a que a doente foi sujeita, estando os mais representativos transcritos no QUADRO 1, não revelavam alterações para além de uma discreta anemia microcítica.

Exames complementares de diagnóstico, referentes a anteriores internamentos, mostravam uma FSH de 55,2 U/ml (N 2-30)



Fig. 1 - Fenótipo da doente.

em 03/03/88 e uma urografia de eliminação de 22/02/88, onde se podia constatar uma malformação da árvore pielocalicial bilateral, mais acentuada à direita, onde se visualizava uretero bífido.

O Rx do esqueleto a que a doente se submeteu a 23/02/88 revelava osteoporose generalizada, artroses das articulações interfalângicas das mãos e pés, coxa vara e necrose asséptica da cabeça do fémur direito. Tinha ainda um Ecocardiograma normal de 25/02/88 e uma Ecografia Abdominal e Pélvica datada de 10/07/89 que salientava a presença do útero atrofico e a não visualização dos anexos. Para além destes exames, sabia-se da positividade da doente ao Mantoux.

No internamento actual, o relatório do Rx Tórax P.A. de 12/07/90 (Fig. 2) dizia: *Engurgitamento hilar direito com múltiplos focos de condensação no hemitórax direito (bronquiectasias). Lesão pleural antiga à esquerda, pelo que efectuou uma Tac Torácica a 03/08/90 (Fig. 3). Esta mostrava uma assimetria torácica com retracção do hemitórax esquerdo e desvio homolateral do mediastino, múltiplas pequenas adenopatias no mediastino superior, lesões enfisematosas extensas envolvendo ambos os*

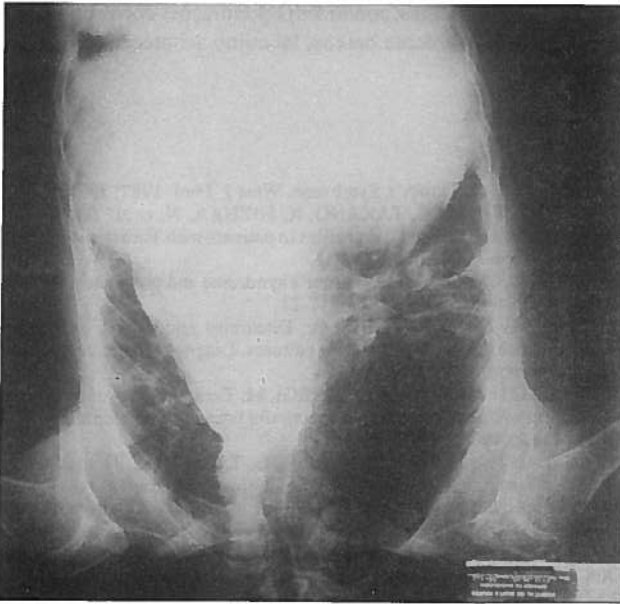


Fig. 2 - Aspecto do Radiograma do Tórax em P.A.

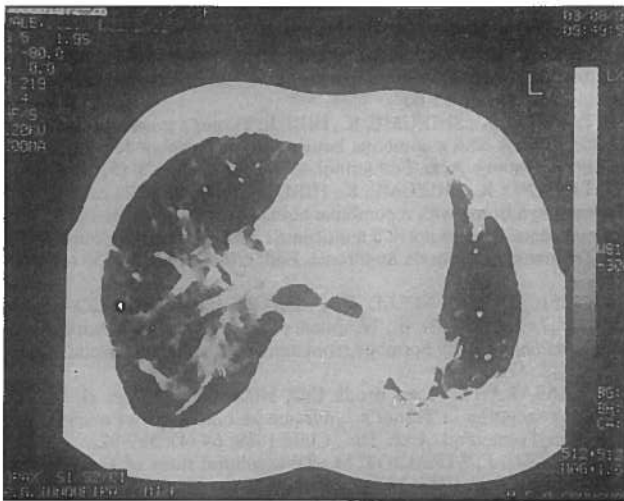


Fig. 3 - Pormenores da Tomografia Axial Computorizada efectuada.

hemitórax, bronquiectasias localizadas no andar inferior do hemitórax esquerdo, espessamento pleural mais acentuado ao nível dos andares inferiores de ambos os hemitórax, para além de moderada esplenomegália e ascite.

Tinha um ECG com desvio direito do eixo, ondas P pulmonares e BIRD. O Ecocardiograma realizado a 21/08/90 apurou a existência de um ventrículo direito de dimensões aumentadas e, pelo uso de Doppler, verificava-se a inversão do fluxo em telesístole o que sugeria Hipertensão Pulmonar.

Apesar da doente se ter deslocado ao Hospital de Santa Marta para execução de provas funcionais respiratórias, estas não foram realizadas em virtude da sua impossibilidade em colaborar no exame.

Das análises efectuadas pela doente (QUADRO 1), destacamos o doseamento normal da $\alpha 1$ anti-tripsina de 144 mg/dl (N 93-224)

A doente foi observada em consulta de Psicologia a 02/08/90, para avaliação do seu nível intelectual, concluindo-se no relatório: *Aplicando os testes de F.H. e L. Portens obteve-se um desempe-*

QUADRO 1 - Evolução analítica

	16/07/90	14/08/90	25/09/90
G.V (m/l)	3600000	3580000	4330000
Ht. (%)	29	29,9	35
Hb. (ge/dl)	9,6	9,8	11,5
G.B. (m/l)	7600	5000	5900
Plaq. (m/l)	284000	260000	23900
V.S. (mm/mn)	8	8	20
Ureia (mg/dl)	30	28	55
Glicémia (mg/dl)	69	90	76
Creat. (mg/dl)	1,1	0,9	1
Ac. Úrico (mg/dl)		7,3	8,7
T3 (μ g/ml)	1,07 (N 0,8-2)		
T4 (μ g/ml)	7,56 (N 5-12)		
TSH (μ g/ml)	0,32 (N 0,46-4,98)		
Prot. totais (gr/dl)	5,7		
Alb. (gr/dl)	3,55		
al/ α 2 (gr/dl)	017/0,53		
p/ (gr/dl)	0,70/0,74		
$\alpha 1$ antitripsina (mg/dl)	144 (N 93-224)		

Ionograma, Lipidograma, Provas Hepáticas, RA test e AC anti-tiroideus, sem alterações

nho que se situa uma idade próxima dos 4 anos remetendo para um Q. I. 20-34 que corresponde a deficiência mental grave.

O relatório facultado pelo Departamento de Genética da Universidade Nova de Lisboa para apuramento do cariótipo da doente (Fig. 4) pelo método das bandas G concluiu: *As metafases observadas apresentam 46 cromossomas. No entanto, um dos cromossomas X apresenta uma anomalia estrutural - um isocromossoma de braço longo. O cariótipo é 46, X, i (Xq).*



Fig. 4 - Cariótipo 46, X, i (Xq), observando-se o isocromossoma de braço longo.

A doente fez ainda Tac abdominal e pélvica (14/09/90) que mostrava ascite de volume moderado, cuja pesquisa de células neoplásticas foi negativa, para além do clister opaco e TAC da sela turca normais.

Durante o internamento e após prescrição terapêutica, teve uma evolução lenta mas favorável, com melhoria acentuada da dispneia.

Os fármacos usados foram o Dinitrato de Isossorbido, 5 mg de 8-8 horas, Furosemido e Espironolactona em doses variáveis, bem como Ampicilina, durante duas semanas na dose de 1gr e.v. de 6.6 horas.

DISCUSSÃO

No caso apresentado, existem duas entidades com as quais se impõe o diagnóstico diferencial: são elas o Síndrome de Noonan e o Nanismo hipofisário. Quanto ao primeiro, apresenta muitas características semelhantes ao Síndrome de Turner tendo, porém, uma estatura mais elevada, um desenvolvimento sexual normal, frequentemente pectus excavatum e, sobretudo, um cariótipo normal. Em relação ao Nanismo hipofisário, este caso tem uma FSH aumentada sem sinais de insuficiência hipofisária, o que exclui esta hipótese diagnóstica.

Em relação às características somáticas do Síndrome de Turner, é interessante referir um trabalho de Simpson et al¹⁹, que estudou o ciclo celular e notou um aumento da fase S e consequente atraso da divisão celular, tendo sugerido que este poderia explicar o atraso de crescimento intrauterino, a inviabilidade da maioria dos embriões, a baixa estatura e restantes características somáticas.

No caso que apresentamos, alguns aspectos merecem destaque pela sua menor frequência ou mesmo raridade. Primeiro, o estarmos perante um Cariótipo, o Isocromossoma (46, X, i (Xq)), cuja frequência no Síndrome de Turner varia entre os 10%²⁰ e os 17%²¹, consoante os autores.

Achado ocasional, segundo a literatura, é a osteoporose descoberta nesta doente. Também não está entre as alterações mais frequentemente encontradas ao nível do Aparelho Urinário, o Uretero Bífido que a doente possuía.

O Mantoux positivo e os exames radiológicos efectuados, parecem indicar a existência de um processo específico antigo, não activo. As lesões de bronquiectasias e, sobretudo, as extensas lesões enfisematosas observadas, condicionantes de uma Hipertensão Pulmonar Secundária de desenvolvimento recente, comprovada pela evolução ecocardiográfica entre 1988 e 1990, não poderão ser só explicadas por esse provável, processo tuberculoso, com lesões de paquipleurite limitadas aos andares inferiores dos hemotóraxes.

Além disso, não há história tabágica, de exposição a agentes poluentes ou outra, que mais frequentemente se descrevem associadas ao enfisema. O doseamento da $\alpha 1$ -antitripsina também era normal, não tendo sido possível fazer uma caracterização microscópica do enfisema em causa, por não se ter realizado nenhum exame anatomo-patológico bronco-pulmonar. Todavia, não há referências na literatura a uma associação entre o enfisema e o Síndrome de Turner. Uma pesquisa por nós efectuada a nível mundial e abrangendo um período de cinco anos, encontrou somente um caso onde se descreve a associação entre estas duas entidades²², pelo que é prematuro estabelecer relação entre o Síndrome de Turner e o Enfisema Pulmonar, enquanto mais casos não forem descritos. A propósito, cabe lembrar, que a descrição de vários casos associando o Síndrome de Turner e a doença otológica, levou a que esta passasse a fazer parte do quadro do Síndrome.

Por último, uma palavra acerca do uso dos testes de avaliação psicológica. O uso de testes pouco adequados às características

mentais destes doentes, conduzem a pontuações correspondentes a Q.I.'s excessivamente baixos, tal como aconteceu neste caso.

BIBLIOGRAFIA

- HALL JG et al: Turner's Syndrome. West J. Med. 1982; 137:62.
- VILLADOLID, M.C, TAKANO, K, HIZUKA, N, et al: Twenty-four hour plasma GH, FSH and LH profiles in patients with Turner's syndrome. Endocrinol Jpn 1988; 35 (1): 71-81.
- PASQUALINI ADAMO J: Turner's syndrome and pregnancy. Rev. Fr. Gynecol. Obstet. 1988; 83 (11): 717-21.
- CAMARGO, C.A.; KOLB, F.O.: Distúrbios endócrinos. In: Krupp, M.A.; Chatton, M.A.; Weedegar, D editores. Diagnóstico e tratamento. S. Paulo: Atheneu, 1987: 992-993.
- KANEKO N, KAWAGOE, S., HIROI, M: Turner's Syndrome. Review of the literature with reference to a successful pregnancy outcome. Gynecol Obstet Invest 1990; 29 (2): 81-7.
- MAZZANTI, L., PRADSTRALLER, D. TASSINARI, D. et al: Heart disease in Turner's syndrome. Kely Paediatric Acta 1988; 43 (1-2): 25-31.
- PIDCOCK, S.S.: Intellectual functioning in Turner's Syndrome. Developmental Med. Child Neurol, 1984; 26: 539-45.
- WATKIN, P.M.: Otological disease in Turner's Syndrome. J. Laryngol Otol 1989; 103 (8): 731-8.
- STEPAN, J. J., MUSILOVA J., PACOVSKY, V.: Bone demineralization, biochemical indices of bone remodeling and estrogen replacement therapy in adults with Turner's syndrome. J. Bone Miner Res 1989; 4 (2): 193-8.
- SYBERT, V. P., et al: Pseudo tumor cerebri and Turner. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1985 48 (2): 164-6.
- LEHEUP, B., PIERSON, M.: Stature after 18 months of treatment with synthetic growth hormone in 12 patients with Turner's syndrome. J. Genet. Hum. 1989; 37 (1): 55-60.
- TAKANO, K., SHIZUME, K., HIBI, I.: Turner's syndrome: treatment of 203 patients with recombinant human growth hormone for one year. A multicentre study. Acta. Endocrinol. (Copenh) 1989; 120 (5): 559-68.
- TAKANO, K., SHIZUME, K., HIBI, I.: Treatment of 94 patients with Turner's syndrome with recombinant human growth hormone (SM-9500) for two years. The results of a multicentric study in Japan. Committee for the Treatment of Turner's Syndrome. Endocrinol. Jpn 1989; 36 (4): 569-78.
- LIPPE, B., ROSENFELD, R.G., HIINTZ, R.L., JOHANSON, A.H., FRANE, J., SHERMAN, B.: Treatment of Turner's syndrome with recombinant human growth hormone (somatrem). Acta Paediatr. Scand. Suppl. 1988; 343: 47-52.
- MASSARANO, A.A.: Brook C.G, Hindmarsh. P.C, et al: Growth hormone secretion in Turner's syndrome and influence of oxandrolone and ethinyl oestradiol. Arch. Dis. Child 1989; 64 (4): 587-92.
- NIELSEN, J., STRADIOT, M.: Transcultural study of Turner's syndrome. Clin. Gent. 1987; 32 (4): 260-70.
- NIELSEN, J.: What more can be done for girls and women with Turner's syndrome and their parents? Acta Paediatr. Scand. Suppl. 1989; 356: 93-100.
- SIMPSON et al: AM, J. Obst. Gynecol. 1981; 141: 930-941.
- CAROTHERS, A.D., DE MEYER, R., DAKER, M. et al.: An aetiological study of isochromosome-X Turners's syndrome. Clin. Genet 1989; 36 (1): 53-8.
- MANZIONE, N.C., KRAM, M., KRAM, E., DAS, K.M.: Turner's syndrome and inflammatory bowel disease: a case report with immunologic studies. Am. J. Gastroenterol 1983; 83 (11): 1294-7.
- PRIBYLOVA, N.N., BARBASHINA.: Recurrente Spontaneous Pneumothórax in Bullous Emphysema in Female patient with Shereshevskii-Turner's Syndrome. Prob. Endokrinol (Mosk) 1987; 33 (3): 42-3.