

Edmilson Bastos de Moura¹, Érica Leal
Teixeira de Moura², Fábio Ferreira Amorim²,
Vânia Maria Oliveira¹

Ventilação mecânica na síndrome de Coffin-Lowry: relato de caso

Mechanical ventilation in Coffin-Lowry syndrome: a case report

1. Hospital de Base do Distrito Federal - Brasília
(DF), Brasil.
2. Hospital Santa Luzia - Brasília (DF), Brasil.

RESUMO

Descrevemos paciente de 27 anos com síndrome de Coffin-Lowry, com quadro de pneumonia comunitária grave, choque séptico e insuficiência respiratória. Sumarizamos a assistência ventilatória mecânica, bem como o período

de internação em unidade de terapia intensiva.

Descritores: Síndrome de Coffin-Lowry/diagnóstico; Síndrome de Coffin-Lowry/terapia; Retardo mental ligado ao cromossomo x; Anormalidades múltiplas/genética; Relatos de casos

INTRODUÇÃO

A síndrome de Coffin-Lowry (SCL - OMIM 303600) é uma rara causa de deficiência intelectual associada a uma herança genética ligada ao cromossomo X. Independentemente descrita por Coffin e Lowry, essa síndrome é clinicamente caracterizada por manifestações neurológicas, faciais, esqueléticas, odontológicas e cardíacas.^(1,2)

A raridade da condição (1:75 mil pessoas), bem como da heterogeneidade genética (mais de 140 diferentes mutações identificadas no gene RPS6KA3, cuja perda de função determina a SCL),⁽³⁾ justifica a escassez de informações do acometimento pulmonar nesses indivíduos. Também são escassas as informações em pacientes adultos, por razão da baixa expectativa de vida relacionada a essa condição; revisão da literatura relata sobrevida média de 20,5 anos (intervalo de idade dos pacientes de 13 a 34 anos),⁽⁴⁾ com sobrevida de até 39 anos.⁽⁵⁾

A ausência de publicações com ênfase ao desempenho pulmonar no paciente com SCL sob suporte ventilatório mecânico motivou a produção deste relato de caso. Descrevemos paciente com SCL, com insuficiência respiratória devido à pneumonia comunitária, sua permanência e desmame do suporte ventilatório mecânico, durante internação em unidade de terapia intensiva (UTI).

RELATO DO CASO

Paciente ALMB, 27 anos, internado em hospital público terciário de Brasília (DF), em junho de 2015, devido a dispneia progressiva, tosse com expectoração purulenta e febre 38,5°C há 10 dias de sua internação. Relatava quadro de sinusite aguda no mês anterior à internação, tendo feito uso de amoxicilina/clavulanato por 10 dias. Possuía ainda antecedente de linfoma de Hodgkin, tipo esclerose nodular, tratado no ano de 2008, com critérios de cura. Exame físico revelava alterações ectoscópicas e dismorfismo facial típicos da SCL (Figura 1),

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 8 de julho de 2016
Aceito em 25 de julho de 2016

Autor correspondente:

Edmilson Leal Bastos de Moura
SQSW 306, bloco B, apto. 409 - Sudoeste
CEP: 70.673-432 - Brasília (DF), Brasil
E-mail: ebmoura1@gmail.com

Editor responsável: Alexandre Biasi Cavalcanti

DOI: 10.5935/0103-507X.20160081

brevilíneo, obesidade grau II (índice de massa corporal de 37,6), e sopro sistólico em foco mitral, discreto e sem irradiação.



Figura 1 - Imagens do exame dismorfológico típico da síndrome de Coffin-Lowry. Mãos macias e quirodáctilos largos, afilados nas extremidades; dismorfismo facial (hipertelorismo, estreitamento do diâmetro bitemporal, fendas palpebrais inclinadas, proeminência da glabella, bossas frontais, lábios grossos e evertidos, nariz com base alargada e septo engrossado).

Associado ao quadro clínico descrito acima, apresentava poliglobulia e plaquetopenia, evoluindo com epistaxe durante a internação. Exame tomográfico do tórax mostrava redução volumétrica do pulmão direito, com sinais de hipoaeração ipsilateral e condensações com broncograma aéreo em lobos inferiores (mais extensa à direita), além de cardiomegalia (Figura 2). Ecocardiograma transtorácico bidimensional revelou insuficiências mitral e tricúspide leves, associadas à hipertensão arterial pulmonar leve (pressão média de arterial pulmonar estimada em 34mmHg).

Foi internado com diagnóstico de pneumonia comunitária grave, sendo iniciada antibioticoterapia com amoxicilina/clavulanato. Devido às alterações hematológicas, foram investigadas recidiva do linfoma e púrpura trombocitopênica idiopática, descartadas por critérios clínicos e laboratoriais.

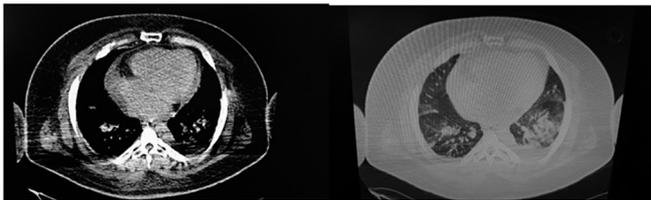


Figura 2 - Imagens tomográficas do tórax do paciente, revelando infiltrados bilaterais.

Evoluiu com piora do quadro infeccioso e respiratório, mantendo dispneia e febre. Hemoculturas não apresentaram crescimento de bactérias. Foi feito escalonamento antibiótico empírico para cefepime e azitromicina no 10º dia e, devido à piora do quadro clínico, para meropenem e linezolida no 11º dia de internação.

No 15º dia de internação, apresentou insuficiência respiratória aguda com necessidade de intubação orotraqueal, sendo observada via aérea difícil (escala de Mallampati 4). Foram iniciadas sedoanalgesia contínua e suporte ventilatório mecânico, mantendo pressão parcial de oxigênio/fração inspirada (PaO_2/FiO_2) de 168. Apresentou ainda instabilidade hemodinâmica, quando se iniciou noradrenalina, sendo diagnosticados choque séptico e síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) moderada.

Inicialmente, foi mantido no modo ventilatório assistido-controlado ciclado a tempo e limitado à pressão. A pressão inspiratória foi mantida de modo a permanecer um volume corrente entre 3 a 6mL/kg de peso predito (limitando a pressão de distensão máxima em 15cmH₂O e a pressão de platô máxima em 30cmH₂O). A pressão positiva expiratória final (PEEP) foi ajustada de acordo com o ponto de melhor complacência (técnica do PEEP-complacência), sendo o valor fixado em 12cmH₂O. Programou-se a frequência respiratória em 20irpm. A FiO_2 teve como objetivo manter a saturação arterial de oxigênio (SpO_2) acima de 92%, sendo que a FiO_2 máxima utilizada foi 80%. Não foram realizadas manobras de recrutamento alveolar, bloqueio neuromuscular ou posição prona.

Noradrenalina foi usada por um curto período de tempo (48 horas) e em doses baixas (até 0,1µg/kg/minuto). Nos seis primeiros dias, o suporte ventilatório invasivo foi mantido sem dificuldades com melhora das trocas gasosas e da mecânica ventilatória, sempre mantendo pressão de distensão \leq 15cmH₂O e pressão de platô $<$ 30cmH₂O. Em relação à monitorização da mecânica ventilatória, a complacência estática do sistema respiratório (Cst) sempre esteve $>$ 30mL/cmH₂O e a resistência das vias aéreas (Rva) máxima foi de 18cmH₂O/L/s.

No 7º dia de ventilação mecânica (VM), houve repentina piora, com aumento dos parâmetros (pressão inspiratória e FiO_2), associados à assincronia com o ventilador, aumento da Rva e redução da Cst. Observou-se volumosa quantidade de secreção semiespessa com formação de rolhas obstrutivas. A radiografia de tórax realizada no dia revelava atelectasia em base do pulmão direito. Após manobras de higiene brônquica, o restabelecimento do quadro clínico foi alcançado e foram obtidos parâmetros anteriormente atingidos com melhora nos valores da Cst

e Rva (8º e 9º dias de VM). Porém, no 9º dia de VM, houve nova piora da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, com necessidade de FiO_2 alta. Ultrassom pulmonar mostrava linhas-B (Figura 3). Tomografia computadorizada de tórax não revelava áreas de atelectasia significativa. Com reajuste da PEEP para $12\text{cmH}_2\text{O}$ e negatização do balanço hídrico, em intervalo de 24 horas, observou-se incremento no índice de oxigenação para 175.



Figura 3 - Imagens ultrassonográficas pulmonares do paciente, revelando linhas B.

Com a melhora clínica, o desmame ventilatório ocorreu com boa evolução, sendo realizado por meio da redução progressiva da pressão de suporte (PS). No 15º dia de suporte ventilatório, como mantinha relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 280, pH arterial de 7,37, bom nível de consciência obedecendo a quatro comandos (abrir os olhos, acompanhar o examinador, apertar a mão e protruir a língua), estabilidade hemodinâmica, temperatura axilar normal, bem como valores dos exames laboratoriais e balanço hídrico equilibrado, foi realizado o teste de respiração espontânea com ventilador mecânico ajustado na modalidade pressão de suporte (PSV), com PS ajustada em 7, PEEP de $5\text{cmH}_2\text{O}$ e FiO_2 de 25%. Após o teste, o índice de ventilação superficial rápida (ou índice de Tobin) foi de 80 respirações/min/L, a pressão arterial sistólica era de 106mmHg , a frequência cardíaca de 102 batimentos por minuto e não houve alteração do nível de consciência, sendo realizada extubação com sucesso. Devido à presença de comorbidades e obesidade grau II (ambos considerados critérios relativos), foi submetido à ventilação não invasiva preventiva com máscara *full-face* por 1 dia, em dois períodos de 2 horas de duração.

Recebeu alta da UTI após 72 horas em respiração espontânea, permanecendo por 6 dias na enfermaria de Hematologia, de onde recebeu alta após 41 dias de internação hospitalar.

DISCUSSÃO

O paciente em questão é portador de síndrome rara, com sobrevida acima da média para seus pares, principalmente considerando-se seu antecedente mórbido de linfoma de Hodgkin. Realizou consulta com geneticista em 2014 (na oportunidade, tinha 25 anos), quando foi aventada a hipótese de SCL. Devido ao fato de o paciente ser o único dos três filhos do sexo masculino de um mesmo casal não consanguíneo a ter manifestado a doença, acredita-se ser um caso de mutação *de novo* - muito prevalente, presente em até 68% dos pacientes portadores da SCL em uma série de casos.⁽⁶⁾

O suporte ventilatório invasivo nesses pacientes não foi abordado na literatura médica com detalhes. A pneumonia aspirativa talvez seja a causa mais prevalente de insuficiência respiratória entre esses pacientes. Os episódios de queda induzida por estímulo (SIDE - *stimulus-induced drop episodes*), presentes em 20% dos pacientes, acompanham-se de rápida recuperação do tônus muscular, sem perda de consciência,⁽⁷⁾ não configurando causa de broncoaspiração. Há relato de problemas alimentares, vômitos e refluxo gastroesofágico,⁽⁸⁾ que, associados ao comprometimento neurológico, podem criar cenário favorável à broncoaspiração. No paciente estudado, havia relato de SIDE em fevereiro de 2013, mas sem histórico de dificuldades de alimentação. No entanto, familiares relatavam recente episódio de pneumonia, tratada há 3 meses.

Pneumonia intersticial secundária à quimioterapia com bleomicina, por ele utilizada quando do tratamento do linfoma, foi um diagnóstico diferencial avaliado. No entanto, tal hipótese pode ser descartada por meio da evolução clínica e da mecânica ventilatória, além da tomografia computadorizada de tórax não ser sugestiva deste diagnóstico. Também não se observavam deformidades torácicas como *pectus excavatum* ou *carinatum*, prevalentes nos pacientes portadores de SCL. Embora o quadro clínico não fosse sugestivo, não foi realizado exame histopatológico que descartasse enfisema pulmonar ou fibrose pulmonar por aspiração crônica incipientes, achados possíveis nessa síndrome.⁽⁹⁾

O paciente permaneceu sob suporte ventilatório durante 15 dias. O dia em que se iniciou o suporte marcou-se pela insuficiência respiratória aguda hipoxêmica, sendo diagnosticada SDRA moderada, conforme a classificação

proposta pela Definição de Berlin (início agudo, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 101 e 200 com $\text{PEEP} \geq 5\text{cmH}_2\text{O}$, condensações pulmonares bilaterais e insuficiência respiratória não claramente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de volume).⁽¹⁰⁾

Devido ao diagnóstico de síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) moderada, foi adotada estratégia ventilatória protetora com uso de baixos volumes correntes, conforme preconizado pelas Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica de 2013,⁽¹¹⁾ que consiste no uso de volumes correntes em 3 a 6mL/kg de peso predito, de modo a manter uma pressão de distensão máxima de 15cmH₂O e pressão de platô de até 30cmH₂O. Como existem várias formas propostas para ajuste da PEEP na SDRA, sem evidência clara de superioridade de qualquer uma delas, optou-se pela técnica da PEEP-complacência, na qual se estabelece uma PEEP 2cmH₂O acima da melhor complacência.

Como o paciente mantinha $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ acima de 150, não foi instituída posição prona. Como vinha mantendo pressão de distensão abaixo de 15cmH₂O, sem maiores dificuldades de ajuste na ventilação mecânica, optou-se por não realizar manobras de recrutamento. Da mesma forma, também não foi utilizado bloqueador neuromuscular, devido a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ acima de 120.⁽¹¹⁾

Com manutenção da ventilação protetora, nos 6 primeiros dias de VM, houve melhora clínica progressiva, com redução de parâmetros ventilatórios (pressão inspiratória e FiO_2 , entre outros). Atribuiu-se essa melhora clínica, das trocas gasosas e da mecânica ventilatória, à ação da antibioticoterapia, à resolução do choque séptico e à redução do processo inflamatório.

A instabilidade do quadro ventilatório observada no 7º dia de ventilação mecânica, com aumento da Rva e redução da Cst, foi explicada pela formação de rolhas obstrutivas e atelectasia em lobo inferior direito, complicações que devem ser pesquisadas em face a alterações agudas em pacientes sob VM. Já a piora das trocas gasosas observada no nono dia de VM foi atribuída à congestão pulmonar por sobrecarga hídrica, visto que houve reversão rápida com negatização do balanço hídrico e pequeno incremento da PEEP para 12cmH₂O. O achado de linhas-B no

ultrassom pulmonar corrobora a hipótese diagnóstica de congestão pulmonar. Ademais, o escalonamento antibiótico já tinha acontecido, estando o quadro infeccioso sob controle, apesar da gravidade associada ao choque séptico em tratamento.

A analgesia contínua com opioide (fentanil) foi mantida, com retirada progressiva, visando reduzir a estimulação simpática e prevenindo o aumento da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, o estresse miocárdico.⁽¹²⁾ Foram utilizadas pressões de suporte decrescentes, até o momento da extubação, no décimo quinto dia do suporte. Devido à evolução favorável, diante da possibilidade de sucesso na extubação, optou-se pela não realização de traqueostomia.

Consideramos que o desmame bem-sucedido da prótese ventilatória também ocorreu graças à ausência de cardiopatia no paciente em questão. A existência de comorbidades como cardiomiopatias, associadas ou não a valvopatias, é comum a indivíduos com a SCL. A dependência fugaz de vasopressor corrobora os achados ecocardiográficos de bom desempenho cardíaco.

Apesar da mortalidade associada a essa entidade clínica (32%), o paciente teve evolução favorável, permanecendo em suporte ventilatório pelo tempo previsto para SDRA moderada pela literatura (4 - 14 dias).^(10,12,13)

Esperamos que relatos semelhantes enriqueçam nosso conhecimento de pacientes com SCL sob suporte ventilatório mecânico, permitindo estabelecer estratégias ventilatórias e evidenciando particularidades da síndrome. Reconhecer padrões específicos de resposta orgânica desses indivíduos quando sob cuidados críticos implicará ações acertadas.

CONCLUSÃO

O presente relato tratou da descrição de características da mecânica pulmonar e da evolução clínica de paciente portador de síndrome de Coffin-Lowry, acometido por pneumonia comunitária grave e evolução para choque séptico, com necessidade de suporte ventilatório mecânico. Apesar do quadro de síndrome do desconforto respiratório agudo moderada e infecção grave, houve melhora satisfatória no período da internação hospitalar.

ABSTRACT

We describe a 27-year-old patient with Coffin-Lowry syndrome with severe community pneumonia, septic shock and respiratory failure. We summarize both the mechanical

ventilatory assistance and the hospitalization period in the intensive care unit.

Keywords: Coffin-Lowry syndrome/diagnosis; Coffin-Lowry syndrome/therapy; Mental retardation, X-linked; Abnormalities, multiple/genetics; Case reports

REFERÊNCIAS

1. Coffin GS, Siris E, Wegienka LC. Mental retardation with osteocartilagenous anomalies. *Am J Dis Child.* 1966;112(3):205-13.
2. Lowry B, Miller JR, Fraser FC. A new dominant gene mental retardation syndrome. Association with small stature, tapering fingers, characteristic facies, and possible hydrocephalus. *Am J Dis Child.* 1971;121(6):496-500.
3. Pereira PM, Schneider A, Pannetier S, Heron D, Hanauer A. Coffin-Lowry syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(6):627-33.
4. Hunter AG. Coffin-Lowry syndrome: a 20-year follow-up and review of long-term outcomes. *Am J Med Genet.* 2002;111(4):345-55.
5. Partington MW, Mulley JC, Sutherland GR, Thode A, Turner G. A family with Coffin-Lowry syndrome revisited: localization of CLS to Xp21-pter. *Am J Med Genet.* 1988;30(1-2):509-21.
6. Jacquot S, Merienne K, De Cesare D, Pannetier S, Mandel JL, Sassone-Corsi P, et al. Mutation analysis of the RSK2 gene in Coffin-Lowry patients: extensive allelic heterogeneity and a high rate of de novo mutations. *Am J Hum Genet.* 1998;63(6):1631-40.
7. Rogers RC, Abidi FE. Coffin-Lowry syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al, editors. *GeneReviews*® [internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1346/> Acesso em: 16/07/2015.
8. Stevenson RE, Schwartz CE, Rogers RC. Atlas of X-linked intellectual disability syndromes. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2012.
9. Coffin GS. Postmortem findings in the Coffin-Lowry Syndrome. *Genet Med.* 2003;5(3):187-93.
10. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.
11. Barbas CS, Isola AM, Farias AM, Cavalcanti AB, Gama AM, Duarte AC, et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(2):89-121.
12. Singh PM, Baidya DK, Govindarajan S, Trikha A. Ocular surgery in a child with Coffin Lowry syndrome: Anesthetic concerns. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013;29(1):114-6.
13. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 Countries. *JAMA.* 2016;315(8):788-800.