

SÍNDROMA 47 XYY

Com Arco Aórtico Direito e *Ligamentum Arteriosum*. Uma Associação Fortuita?

ANTÓNIO AMADOR, ISABEL MARTINS, ROSÁRIO MASSA, J. OLIVEIRA SANTOS
Serviço de Pediatria. Hospital Dr. Manoel Constâncio. Abrantes

RESUMO

Introdução: O síndrome 47 XYY caracteriza-se por uma estatura elevada, alterações do comportamento e atraso na linguagem. Pode ter associado malformações nefro-urológicas mas as malformações cardiovasculares não estão habitualmente presentes. **Caso Clínico:** Descreve-se o caso de uma criança com cariótipo 47 XYY que apresentava desde os dois meses de idade episódios de dificuldade respiratória persistente e engasgamento. Na investigação, a broncofibroscopia diagnosticou significativa compressão pulsátil da parede lateral direita da traqueia e a ressonância magnética do mediastino comprovou a existência de anel vascular (arco aórtico direito com *ligamentum arteriosum* esquerdo). Foi submetido a cirurgia, com melhoria da sintomatologia respiratória.

Discussão: O síndrome 47 XYY é uma anomalia dos cromossomas sexuais que habitualmente não está associado a malformações cardiovasculares. Uma compressão vascular da árvore traqueo-brônquica cursa com sintomatologia respiratória persistente e dificuldade alimentar; a idade de início e a gravidade dos sintomas dependem do tipo de anel vascular. Os exames auxiliares que confirmam o diagnóstico são a broncofibroscopia e a ressonância magnética do mediastino.

SUMMARY

XYYMALE

With Right Aortic Arch and *Ligamentum Arteriosum* A Fortuitus Association?

Introduction – the XYY male has characteristically tall stature, behavior problems and speech delay. There may be an association with nephro-urologic malformations but cardiovascular anomalies are usually not present.

Case Report: it is reported a case of a boy with a 47 XYY karyotype with persistent respiratory distress and swallowing difficulties since two months old. On diagnosis workup the fiberoptic bronchoscopy showed a significant pulsatile tracheal obstruction at its right lateral wall and the magnetic resonance imaging of the mediastinum proved the presence of a vascular ring (right aortic arch with left *ligamentum arteriosum*). The patient was submitted to surgery with improvement in the respiratory symptoms.

Discussion: the XYY male is a sex chromosomal abnormality that usually is not associated with cardiovascular malformations. A vascular ring presents with persistent respiratory distress and feeding difficulties; the beginning and severity of the symptoms varies with the type of vascular ring. The main procedure to be requested is the fiberoptic bronchoscopy and the best image study is the magnetic resonance imaging of the mediastinum.

INTRODUÇÃO

O síndrome 47 XYY, pela primeira vez descrita no ano de 1961, é uma alteração cromossómica caracterizada pela presença de um cromossoma Y extra. As alterações fenotípicas deste síndrome são variadas e podem ser sub-tis. São crianças altas e magras, habitualmente férteis, sem atraso mental mas que podem apresentar atraso na linguagem, hiperactividade com défice de atenção (e as consequentes dificuldades de aprendizagem) e alterações do comportamento (agressividade). São frequentes as alterações urogenitais e podem existir malformações renais associadas^{1,2}. Raramente estão descritas malformações cardiovasculares^{3,4}.

CASO CLÍNICO

João M.B.F., actualmente com 24 meses de idade, raça caucasiana, sexo masculino, natural e residente no distrito de Portalegre.

Quarto filho de pais não consanguíneos: a mãe, de 32 anos de idade, é saudável; o pai, de 39 anos, apresenta malformação nefro-urológica (*ectopia renal*) à direita; os irmãos, de quatro, 11 e 15 anos são saudáveis.

Foi fruto de uma gestação de termo, vigiada e sem intercorrências: serologias do grupo TORCH negativas e diagnóstico prenatal de agenesia renal à direita efectuado às 23 semanas. Parto eutócico de termo, no Hospital de Abrantes, com um índice de Apgar 9/10 e uma somatometria ao nascer no percentil 50 (P₅₀).

Na primeira observação do recém-nascido constatou-se a presença de um facies peculiar, pavilhões auriculares de implantação baixa, micrognatismo, sopro sistólico g I/VI, pénis hipoplásico e criptorquidia à direita. Na altura não apresentava qualquer semiologia respiratória.

A partir dos dois meses de idade iniciou clínica de dificuldade respiratória sem cianose, manifestada por tiragem global, estridor inspiratório e expiratório de tonalidade rude e sibilância. Estas manifestações eram persistentes, apresentando frequentes períodos de agudização. Tinha, ainda, dificuldade alimentar com engasgamento e agravamento das queixas respiratórias durante as refeições. A evolução estatura-ponderal era escassa (peso no P₁₀, comprimento no P₁₀ e perímetro cefálico no P₅₀) e demonstrava um atraso na aquisição das etapas do desenvolvimento.

As queixas respiratórias motivavam, nos períodos de agudização, vários episódios de internamento. A terapêutica com broncodilatadores, corticóides e cinesioterapia respiratória permitia apenas melhoria ligeira.

Foi seguido em Consulta de Pediatria do Hospital de Abrantes. A presença deste quadro de dificuldade respiratória persistente num lactente sindrótico, com atraso global do desenvolvimento, malformações nefro-urológicas e possíveis malformações cardíacas, motivou a realização de exames auxiliares de diagnóstico.

A ecografia abdominal confirmou o diagnóstico prenatal de agenesia renal à direita. A observação por cardiologia pediátrica diagnosticou a presença de comunicação inter-ventricular muscular mínima. O resultado do cariótipo revelou a presença de um cromossoma Y supranumerário; posteriormente efectuou estudo genético para DiGeorge que foi negativo [47 XYY.ish 22q11.2 (D22S75x2, TUPLE1x2)]. A ecografia transfontanelar, a tomografia computadorizada cerebral e o electroencefalograma não apresentaram alterações. O doseamento das imunoglobulinas séricas foi normal; a prova do suor foi negativa.

A tele-radiografia do tórax aparentemente não apresentava alterações (figura 1) mas, pela persistência dos sintomas, realizou aos quatro meses broncofibroscopia que revelou compressão extrínseca pulsátil da parede anterior e lateral direita da traqueia, condicionando o lúmen a esse nível de cerca de 20% do normal (figura 2); foi excluída a presença de orifício de fistula traqueo-esofágica. Efectuou ressonância magnética do mediastino que demonstrou a presença de arco aórtico direito com aorta descendente direita (figura 3).

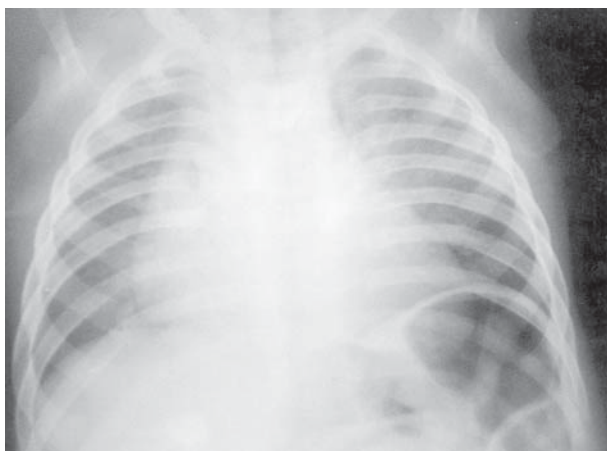


Fig. 1 – Tele-radiografia de tórax.

Perante a existência de um arco aórtico direito, o qual habitualmente se encontra associado à presença de *ligamentum arteriosum* esquerdo (anel vascular) foi referenciado à consulta de cardiologia pediátrica. Com seis meses de idade, após a realização de angiografia que confirmou a ausência de duplo arco aórtico, foi submetido a cirurgia,

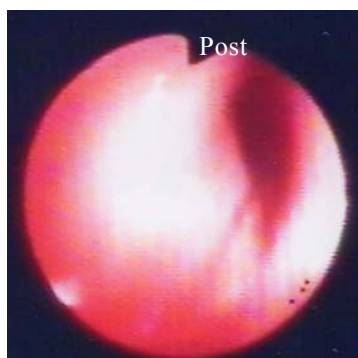


Fig. 2 – Broncofibroscopia no terço distal da traqueia: *Post* – posterior.



Fig. 3 – Ressonância magnética do mediastino: *Ao* arco aórtico direito

com dissecação do *ligamentum arteriosum*, procedimento que decorreu sem complicações. O anel vascular era formado pela forma mais frequente de arco aórtico direito, com origem anômala da artéria sub-clávia esquerda e pelo referido *ligamentum arteriosum* esquerdo (figura 4).

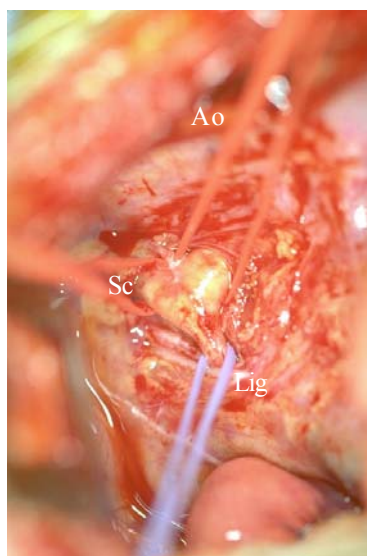


Fig. 4 – Cirurgia: *Ao* arco aórtico direito; *Lig* ligamentum arteriosum; *Sc* artéria sub-clávia esquerda

Atualmente não apresenta queixas respiratórias significativas: mantém crises esporádicas de sibilância (sazonais e relacionadas com alterações de temperatura e humidade), controladas no domicílio com broncodilatadores. Persistem, no entanto, algumas das situações patológicas relacionadas com o síndrome de base.

DISCUSSÃO

O síndrome 47 XYY é uma anomalia dos cromossomas sexuais que resulta da presença de um cromossoma Y extra. Surge aproximadamente em dez em cada 10000 recém-nascidos do sexo masculino. Do total de casos, 80-90% são 47, XYY e 10-20% são casos de mosaicismo 47, XYY/46, XY⁵.

Apesar de não apresentarem nenhuma alteração fenotípica importante, são habitualmente de uma estatura elevada, principalmente a partir da puberdade, com alterações do comportamento e atraso na linguagem⁶. São frequentes malformações minor como os pavilhões auriculares de implantação baixa, o micrognatismo, o pênis hipoplásico e a criptorquídia⁶. Podem apresentar malformações renais como a agenesia renal ou a displasia renal multiquistica, com sequência de Potter^{1,2}. Raramente se encontram descritas malformações cardiovasculares associadas^{3,4}.

O diagnóstico prenatal do síndrome XYY pode ser realizado através do estudo citogenético de células obtidas por colheita de vilosidades coriônicas ou por amniocentese. Pode estar associado a um aumento da translucência da nuca na ecografia prenatal (do primeiro trimestre) mas habitualmente estes fetos não apresentam anomalias morfológicas (na ecografia do segundo trimestre). Assim, a maioria dos casos de síndrome XYY com diagnóstico prenatal ocorreram por a análise citogenética ter sido realizada por outros motivos, na maioria dos casos pela idade materna avançada.

O síndrome XYY não está associado a um aumento da probabilidade de morte fetal comparativamente a fetos com um cariótipo normal. Um estudo demonstrou a ocorrência de uma taxa de mortalidade infantil mais elevada nas alterações dos cromossomas sexuais mas a esperança de vida é sobreponível à população em geral⁷. As percentagens de interrupção da gravidez nos casos de diagnóstico prenatal de síndrome XYY variam entre 0 e 100%, reflectindo a ausência de uniformidade de práticas⁸; entre nós esta patologia não é indicação de interrupção da gestação.

As compressões extrínsecas da árvore traqueobronquica provocadas por estruturas vasculares são ape-

nas uma causa rara de entre uma variedade de outras (linfadenopatias, enfisema lobar, quisto broncogénico, malformações ou corpos estranhos esofágicos, tumores do mediastino); constituem menos de 1% de todos os defeitos cardiovasculares congénitos e resultam do desenvolvimento anómalo do componente arterial do sistema de arcos branquiais, em que se forma um anel que rodeia a traqueia e o esófago. Estes anéis – os anéis vasculares – podem ser completos, quando as estruturas vasculares formam um círculo completo em volta da traqueia e do esófago, ou incompletos; o mais frequente é o duplo arco aórtico (40%), a que se segue o arco aórtico direito com *ligamentum arteriosum* esquerdo (30%), a artéria inominada anómala (10%), a artéria subclávia direita anómala (20%) e a artéria pulmonar esquerda anómala (*sling* da pulmonar)^{9,10}.

Na experiência da Unidade de Pneumologia do Hospital de Dona Estefânia, a compressão vascular mais frequentemente encontrada é a provocada pela artéria inominada (em mais de 50%), a que se segue a compressão do brônquio principal esquerdo pelos vasos pulmonares e só depois o duplo arco aórtico. Aqui se consideram todas as compressões vasculares sistematicamente procuradas durante a realização de qualquer broncoscopia, independentemente da gravidade das queixas respiratórias, o que poderá justificar as diferenças em relação à literatura internacional.

A estreita relação entre a crosse da aorta, o esófago e a traqueia origina a sintomatologia característica da compressão vascular. Os sintomas são de intensidade variável consoante se trate de anéis vasculares completos ou incompletos e estão relacionados quer com a obstrução crónica das vias aéreas, quer com a compressão esofágica; surge dificuldade respiratória persistente (cianose, taquipneia, tosse, posição com pescoço em hiperextensão, tiragem, estridor inspiratório e expiratório, sibilância e apneia) e/ou problemas relacionados com a alimentação (disfagia, episódios de engasgamento, vómitos). A dinâmica ventilatória está alterada, principalmente na expiração e as secreções brônquicas são eliminadas com dificuldade; pode associar-se uma história anterior de pneumonia, atelectasia ou área de enfisema pulmonar. A idade de início dos sintomas é variável segundo a gravidade da compressão mas surgem durante o primeiro ano de vida, habitualmente antes dos três meses⁹⁻¹¹.

Os exames auxiliares de diagnóstico indicados são a tele-radiografia de tórax (geralmente sem alterações, com a crosse da aorta à direita ou com alterações da morfologia traqueal), o esofagograma (que demonstra a compressão esofágica), o ecocardiograma (pode diagnosticar

malformações cardíacas associadas), a broncofibroscopia (avalia a localização e a gravidade da estenose traqueal ou brônquica, bem como a existência de traqueomalácia associada), a ressonância magnética do mediastino (que sem necessidade de exposição a radiação é hoje o exame de eleição pois permite avaliar a anatomia da malformação vascular e as suas relações com as estruturas aero-digestivas vizinhas) e a angiografia (importante para definir a anatomia da anomalia vascular e determinar a abordagem cirúrgica mais indicada)⁹⁻¹². Mais recentemente, a utilização da tomografia computadorizada helicoidal permite a reconstrução virtual da imagem interna das vias aéreas (broncoscopia virtual) constituindo uma promissora ferramenta de diagnóstico das malformações das vias aéreas.

A terapêutica médica tem apenas um papel no controlo das intercorrências (broncodilatadores, corticoterapia, cinesioterapia respiratória, antibioterapia). Nas situações clínicas mais graves (dificuldade respiratória moderada a grave, infecções respiratórias de repetição com a mesma localização, paragem do crescimento ou disfagia) a terapêutica deverá ser cirúrgica: no presente caso de arco aórtico direito com *ligamentum arteriosum* esquerdo, a divisão deste ligamento é fundamental para aliviar a compressão traqueal. A taxa de mortalidade cirúrgica nos grandes centros é de 3%. Por vezes pode justificar-se a realização de broncofibroscopia intra-operatória para confirmar o diagnóstico e escolher a posição e fixação das estruturas vasculares que garanta a melhor patência das grandes vias aéreas. É frequente a persistência de sintomatologia residual nos primeiros meses após a cirurgia, explicada pela existência de traqueobroncomalácia associada, a qual melhora com o crescimento⁹⁻¹¹.

A associação entre o síndrome XYY e malformações renais pode ocorrer mas a associação com malformações cardiovasculares é rara. Neste caso clínico, além da referida anomalia dos cromossomas sexuais coexistem malformações nefro-urológicas (agenesia renal, pénis hipoplásico e criptorquídia) e malformações cardiovasculares (comunicação inter-ventricular e arco aórtico direito com *ligamentum arteriosum* esquerdo), provavelmente uma associação fortuita.

BIBLIOGRAFIA

1. MACHIN GA: Urinary tract malformation in the XYY male. Clin Genetics 1978;14:370-2
2. RUDNIK-SCHONEBORN S, SCHULER HM, SCHWANITZ G, HANSMANN M, ZERRES K: Further arguments for non-fortuitous association of Potter sequence with XYY males. Ann Genet 1996;39:43-6

3. ICHIHASHI K, SHIRAIISHI H, KURAMATSU T, YAMAMOTO Y, YANAGISAWA M: Solitary interruption of the aortic arch with stenotic origin of the left subclavian artery in 45, XO/46, XY/47, XYY mosaicism. *Heart Vessels* 1990;5:120-2
4. NAGASAWA H, OKUMURA N, UCHIYAMA A, WAKAZONO A, ICHIHASHI H: XYY male with total anomalous pulmonary venous return and short stature. *J Pediatrics* 2003;79:87-90
5. HORGER EO, FINCH H, VINCENT VA: A single physician's experience with four thousand six hundred genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:279-288
6. WIEDEMANN HR, KUNZE J: *Clinical Syndromes*. London. Times Mirror International Publishers Limited 1997;166-7
7. LEE K, KHOSHNOOD B, CHEN L, WALL SN, CROMIE WJ, MITTENDORF RL: Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970-1997. *Obstet Gynecol* 2001;98:620-7
8. MESCHEDE D, LOUWEN F, NIPPERT I, HOLZGREVE W, MINY P, HORST J: Low rates of pregnancy termination for prenatally diagnosed Klinefelter syndrome and other sex chromosome polysomies. *Am J Med Genet* 1998;80:330-4
9. CHERNICK V, BOAT TF, WILMOTT RW, BUSH A: *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Philadelphia. Saunders 2006;294:295-306
10. MYUNG K, PARK: *Pediatric Cardiology for Practitioners*. St. Louis. Mosby 1996;245-250
11. VAN SON J, JULSRUD P, HAGLER D et al: *Surgical Treatment of Vascular Rings: The Mayo Clinic Experience*. *Mayo Clin Proc* 1993;68:1056-63
12. WALTER E, BERDON: *Rings, Slings and Other Things: Vascular Compression of the Infant Trachea Updated from the Midcentury to the Millennium*. *Radiol* 2000;216:624-632



Hospital Dr. Manoel Constâncio. Abrantes