

## Trisomía X: revisión de la literatura

Maarten Otter\*<sup>1,2</sup>, Constance TRM Schrande-Stumpel<sup>3</sup> y Leopold MG Curfs<sup>3</sup>

1. Departamento de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Eleos, Amersfoort, Holanda
2. Departamento de Psiquiatría Adulta, Eleos, Amersfoort, Holanda
3. Departamento de Genética Clínica, Hospital Académico Maastricht, GROW-School de Oncología y Biología del Desarrollo, Universidad de Maastricht, Maastricht, Holanda

*Revista Europea de Genética Humana*- publicación online- 1 de julio 2009; doi: 10.1038/ejhg.2009.109

- Correspondencia: Dr. M Otter, Departamento de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Departamento de Psiquiatría Adulta, Printerweg 21/23, Amersfoort 3821 AP, Holanda.

Tel: +31 33 45 71 717; Fax: +31 318 67 29 41; E-mail: [maarten.otter@filtnet.nl](mailto:maarten.otter@filtnet.nl)

Palabras clave: revisión; genética médica; aberraciones de cromosoma sexual; fenotipos conductuales de síndromes genéticos; desarrollo; trastornos psiquiátricos

Recibido 19 de noviembre 2008; revisado 22 de mayo 2009; aceptado 26 de mayo 2009

Revisión de los aspectos de la clínica y el desarrollo del síndrome Triple X en la literatura. El diagnóstico prenatal depende de la cariotipificación. Incidencia de 1 de cada 1000 hembras nacidas. Al nacer, las niñas 47,XXX presentan un peso y perímetro craneal menores de lo normal. No se sospecha un diagnóstico Triple X al nacer. Las madres parecen ser de mayor edad (que la media). En las niñas con síndrome triple X en edad de caminar se observa retraso en el desarrollo del lenguaje. Las niñas de edad pre-escolar y escolar presentan un crecimiento acelerado hasta alcanzar la pubertad. Las anomalías electroencefalográficas son bastante frecuentes. Muchas niñas presentan problemas psicomotores y no son infrecuentes los trastornos de procesamiento auditivo. La escoliosis parece más común entre los adolescentes. Los niveles de CI se colocan a 20 puntos por debajo de los de los controles, siendo el más bajo el CI verbal. Las niñas presentan problemas de autoestima y requieren un apoyo psicológico, cognitivo-conductual y escolar. Su rendimiento es mejor en entornos familiares estables. Tras la etapa escolar parecen sentirse mejor. Entre las adultas, se observa una mayor incidencia de insuficiencia ovárica prematura que en las controles. Las resonancias magnéticas cerebrales muestran volúmenes cerebrales inferiores. Las mujeres 47,XXX suelen encontrar trabajos que se ajustan a sus habilidades. Los trastornos psicóticos son más frecuentes entre las adultas triple X que en los controles. Dichos trastornos psicóticos responden bien a los fármacos psicotrópicos. Las adultas triple X presentan con mayor frecuencia rasgos de personalidad ciclotímica y lábil. Los estudios futuros podrían aportar más información sobre la relación entre el cerebro y la conducta, la psicopatología del desarrollo, los trastornos de procesamiento auditivo, los trastornos electroencefalográficos y los trastornos psicóticos y de la personalidad.

### Resumen

- Una de cada 1000 mujeres posee un cromosoma X adicional.
- El fenotipo físico se caracteriza por un crecimiento prematuro y piernas largas.
- El fenotipo conductual con frecuencia incluye trastornos de procesamiento auditivo, de desarrollo del lenguaje y problemas a la hora de entablar relaciones interpersonales estables.
- Los trastornos psiquiátricos son más frecuentes en mujeres triple X.
- La calidad de vida aumenta tras la etapa escolar.
- Es necesario realizar estudios adicionales, tanto de los aspectos físicos como conductuales.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome triple X (47,XXX) no es especialmente raro, aunque podría pensarse lo contrario dado que la mayoría de los casos no son diagnosticados<sup>1</sup>. La incidencia se sitúa en 1 de cada 1000 mujeres, según los primeros estudios publicados y posteriormente confirmada por otros<sup>2</sup>. El síndrome triple X es una anomalía cromosómica sexual (ACS). Los cromosomas sexuales presentan aneuploidías en las ACS tales como 47,XYY, 47,XXY, 47,XO, etc. Las ACS pueden ser homogéneas o a mosaico<sup>3</sup>.

Tras la descripción del síndrome de Down como trisomía 21<sup>4</sup>, síndrome de Klinefelter como 47,XXY<sup>5</sup> y síndrome de Turner como 45,XO<sup>6</sup>, fue publicado el primer caso de triple X<sup>7</sup>. En 1959, Jacobs describió a la primera mujer 47,XXX, en una paciente estéril. Ya se había observado y descrito un trastorno similar en *Drosophila melanogaster* estériles<sup>7</sup>. A diferencia de los síndromes de Down, Klinefelter y Turner, no existían descripciones clínicas del síndrome triple X anteriores a la disponibilidad de la técnica de la cariotipificación<sup>8-11</sup>.

En casos de diagnóstico prenatal, los padres y los asesores genéticos necesitan disponer de información sobre este síndrome. El estudio de Nielsen ha sido de gran valor<sup>12</sup>; esta información está disponible gratuitamente por Internet y ha sido traducida a varios idiomas por grupos de padres (véase: <http://www.triple-x-syndroom.nl>). Cara al diagnóstico postnatal, esta información resulta de gran utilidad para padres, genetistas, pediatras, ginecólogos, neurólogos infantiles, psicólogos infantiles y demás. El objetivo de este artículo es ofrecer una revisión actualizada de la literatura.

Tras la descripción del método aplicado, presentaremos los hallazgos de carácter físico y psicológico/conductual. A continuación procederemos a comentar dichos hallazgos por franjas de edad, planteando propuestas para investigaciones futuras.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La parcialidad en la selección de referencias que se observa en la literatura sobre triple X ejerce un importante efecto de confusión. Aquellos estudios con un elevado grado de parcialidad en la selección de referencias inducen a pensar que el síndrome triple X está asociado a un alto número de malformaciones y patologías<sup>13,14</sup>. Lo contrario sucede con los estudios imparciales con un sesgo de referencia poco acusado.

Hemos encontrado el nivel más bajo de parcialidad en los estudios prospectivos de neonatos (“screening”), realizados por la Fundación para el Estudio de Malformaciones Congénitas “March of Dimes”. A los efectos del presente estudio, los denominaremos “estudios imparciales” o “estudios de exploración neonatológica” cuando describamos el desarrollo a las distintas edades. En 1974 la Fundación para el Estudio de Malformaciones Congénitas “March of Dimes” organizó un congreso en Aspen (Colorado-EEUU) en el que los investigadores invitados decidieron realizar pruebas de detección de ACS a más de 200.000 neonatos de varias ciudades (Aarhus, Dinamarca; Toronto, Canadá; New Haven, Connecticut-EEUU; Denver, Colorado-EEUU; Edimburgo, Escocia y Winnipeg, Canadá). Los casos de ACS se estudiaron en un trabajo prospectivo de 20 años y, en los casos de Edimburgo y Denver, durante un periodo más largo. Los investigadores se reunieron en cuatro ocasiones entre 1979 y

1989. Los pormenores del congreso fueron publicados en cuatro números del *Birth Defect Original Article Series*<sup>15-18</sup>, habiendo publicado cada editor un resumen de los

resultados<sup>19-22</sup>. Estos trabajos contienen información detallada sobre el desarrollo del síndrome triple X (y otras ACS) proporcionada por equipos pluridisciplinarios compuestos de citogenetistas, pediatras, psicólogos, psiquiatras, trabajadores sociales y logopedas. No se incluyó la participación de neurólogos infantiles, endocrinos ni oftalmólogos,

Realizamos una búsqueda en *PubMed* en base a los siguientes términos: “super-hembra”, “trastorno cromosómico sexual”, ‘anomalía cromosómica sexual’, ‘aneuploidía cromosómica sexual’, ‘triple X (síndrome)’, ‘triplo X (síndrome)’ y ‘47,XXX’. Los estudios presentan diversos niveles de parcialidad (bias). Asimismo examinamos cada referencia citada de estudios, libros, etc. a fin de poder acceder a trabajos contenidos en la base de datos *Oldmedline*<sup>13,23,24</sup>, capítulos de libros<sup>25</sup>, de tesis<sup>26-28</sup>, etc<sup>29</sup>.

En cuanto a revisiones mencionadas, no hemos hecho constar las referencias contenidas en las mismas en aras de salvaguardar la concisión de este trabajo. Asimismo se han excluido informes sobre casos individuales, ya que no queda claro si el nivel de incidencia trasciende lo meramente coincidente. Nos hemos centrado en estudios con datos clínicos y excluido otros, tales como trabajos dedicados en exclusiva a la biología molecular.

### **Características Clínicas y de Desarrollo en el Síndrome Triple X**

Con objeto de describir el desarrollo por edades en el síndrome triple X, hemos clasificado los datos por grupos de edad consecutivos, comenzando con los casos prenatales. De cada grupo de edad postnatal hemos descrito el desarrollo físico basándonos en las pruebas de neonatología, estudios imparciales y estudios parciales con datos añadidos; el desarrollo psicológico y conductual se describen posteriormente de modo similar (Tabla 1).

**Tabla 1. Crecimiento y desarrollo en síndrome triple X según resultados de estudios imparciales (no sesgados)**

	<i>Niñas &lt; 6 años</i> <sup>15,19</sup>	<i>Edad escolar</i> <sup>16,20</sup>	<i>Adolescentes</i> <sup>17,21</sup>	<i>Adolescentes y adultas jóvenes</i> <sup>18,22,27,28,30-32</sup>
Crecimiento físico	Media de edad materna: 33 años- Peso medio al nacer 400-500 g menos. Aspecto al nacer: normal. Perímetro craneal: inferior al percentil 50%. Estatura: casi todas superior al percentil 50%.	Incremento en ritmo de crecimiento entre 4 y 8 años. Longitud de piernas significativamente mayor. Aumento de peso menor que el de estatura. Edad ósea 1 desviación standard inferior a la normal.	Datos resumidos no disponibles. Parecen reducirse las diferencias entre casos y controles.	Datos resumidos no disponibles.
Desarrollo motor	Posibles retrasos en hitos de desarrollo motor.	Problemas sensoriales-motores-integración visual.	Desarrollo motor grueso y fino permanece inferior al de los controles.	En la edad adulta se eligen trabajos adecuados en consideración a los posibles problemas de coordinación.
Desarrollo intelectual		CI verbal: 69,6% inferior a 90. CI ejecución: 41,2% inferior a 90.	CI verbal: 86,83 (19,01 puntos por debajo de controles). CI de ejecución: 95,19 (14,41 puntos por debajo de controles).	Hallazgos CI en adultos persisten.
Desarrollo lenguaje receptivo y expresivo	Retraso en la mitad de los casos.	Algunas dificultades de lenguaje en el 75% de los casos.	Dificultades con el lenguaje interfieren con el desarrollo.	Hasta la fecha los estudios muestran que persisten los problemas de lenguaje.
Desarrollo social y conductual	Rabieta en algunos casos.	Dificultades para entablar buenas relaciones interpersonales.	Problemas de conducta: misma frecuencia que en controles. Sensibilidad a entornos familiares inestables.	En la edad adulta, posibles problemas para forjar buenas relaciones. Baja autoestima.
Desarrollo escolar		Problemas de aprendizaje en el 74,1% de los casos v. 44,4% en controles.	Problemas de aprendizaje en el 71,4% de los casos v. 31,0% en controles.	Tras la etapa escolar, dicen sentirse mejor.

## Diagnóstico prenatal

Hasta donde sabemos, no hay casos prenatales de triple X sospechados únicamente por manifestaciones clínicas. La asociación entre la trisomía X y la edad materna no es tan evidente como en la trisomía 21<sup>29</sup>. En los estudios prospectivos de neonatos, la edad materna media era de 33 y la paterna de 29<sup>19</sup>.

En casos de ACS en general, los asesores se plantean el nivel de fiabilidad de los datos disponibles sobre este trastorno<sup>33,34</sup>. Como ya se ha mencionado, mucha de la información disponible proviene de series con un bias de selección. Disponemos de información de estudios imparciales sobre desarrollo hasta la adultez sólo desde 1990<sup>22</sup>, casi 15 años después de los primeros informes de asesoría genética sobre ACS<sup>35,36</sup>.

## Neonatos 47,XXX- ¿malformaciones congénitas?

Los primeros trabajos sobre pruebas en neonatología incluyeron descripciones de 43 niñas con un cromosoma X adicional<sup>19</sup>, con una incidencia del 0.1%<sup>2</sup>. El peso medio era de 2.979 gr., unos 400-500 gr. menos que los controles. No hubo sospecha de aneuploidía al nacer. Sólo se observaron clinodactilia\* y pliegues de epicanto en algunos casos. Dos de los casos presentaron malformación congénita cardíaca, de los cuales uno se trataba de un ductus arteriosus persistente<sup>19,37</sup>.

Los estudios con bias de selección muestran malformaciones con mayor frecuencia. Diez años después de la primera descripción de síndrome triple X, una tercera parte de los 155 casos presentaban un defecto físico congénito<sup>13</sup>. Olanders<sup>38</sup> observó dismorfismo facial no-específico (prognatismo y retrognatismo mandibulares) y diversas anomalías en manos y pies, especialmente clinodactilia y quinto dedo corto. En 8 de 39 casos los padres aportaron una historia detallada. No hubo sospecha de aneuploidía en las niñas al nacer<sup>39</sup>. Guichet<sup>14</sup> informó sobre 2 casos de pie zambo (pes equinovarus) de un total de 190. Rara vez se asocian las anomalías cardíacas con el síndrome triple X<sup>14,40</sup>; los casos referidos no superan el porcentaje de la población general, que se sitúa en el 0.8%<sup>41</sup>. Se han descritos casos de estrabismo<sup>39,42</sup>. Haverty<sup>43</sup> describió a 16 pacientes, incluidas 13 ya descritas, con malformaciones genitourinarias (Tabla 2).

**Tabla 2. Número de casos publicados con trastornos físicos y psiquiátricos**

<i>Tipo de trastorno en casos Triple X</i>	<i>Número de casos publicados</i>	<i>Referencias en la literatura</i>
Malformaciones genitourinarias	24 casos	Pfeiffer, 1967 <sup>24</sup> Olanders, 1975 <sup>38</sup> Ratcliffe, 1999 <sup>44</sup> Haverty, 2004 <sup>43</sup> Guichet, 1996 <sup>14</sup>
Insuficiencia ovárica prematura o amenorrea primaria	21 casos	Smith, 1974 <sup>45</sup> Castillo, 1992 <sup>46</sup> Guichet, 1996 <sup>14</sup> Holland, 2000 <sup>47</sup> Goswami, 2003 <sup>48</sup>
Epilepsia y anomalías neurológicas	71 casos	Olanders, 1975 <sup>49</sup> Ratcliffe, 1979 <sup>37</sup> Grosso, 2004 <sup>50</sup> Roubertie, 2006 <sup>51</sup>

\* (Del griego klinó, yo inclino, y dáktylos, dedo). Desviación de los dedos de manos o pies hacia la cara dorsal, la cara palmar o en sentido plantar o lateral.

Trastornos psiquiátricos	73 casos	Olanders, 1975 <sup>52</sup> Woodhouse, 1992 <sup>53</sup> Kanaka-Gantenbein, 2004 <sup>54</sup>
--------------------------	----------	--

### **Niñas 47,XXX pre-escolares**

En los estudios de neonatología sobre desarrollo se incluyen datos sobre el desarrollo de 49 niñas. Su estatura es normal hasta la edad de 4 años, después de lo cual son más altas de lo normal: 17 de 20 niñas más altas en que el percentil 50. La longitud de sus piernas es mayor de lo que correspondería a su estatura; el perímetro craneal es inferior, con 19 de 25 niñas por debajo del percentil 50<sup>19</sup>.

En siete casos de Aarhus (Dinamarca) se observó una distancia interpupilar significativamente superior<sup>55</sup>. Doce casos de Toronto (Canadá) han mostrado bajos niveles de hormona folículo-estimulante (FSH) comparables con niñas con disgenesia gonadal (p. ej. Síndrome de Turner)<sup>56</sup>. Once niñas de Denver (Colorado-EEUU) presentaron un retraso al comenzar a caminar comparadas con los controles (11-.22 meses) además de problemas de coordinación<sup>57</sup>.

Los CIs eran significativamente inferiores que los de los controles<sup>19</sup>. Se observaron retrasos en el desarrollo del lenguaje (receptivo y expresivo) en 19 de 41 niñas. Las diferencias en las metodologías empleadas han imposibilitado la comparación de datos - entre los diversos grupos participantes. Se han observado más casos que en los controles de timidez, falta de cooperación, torpeza y déficit de atención<sup>55</sup>. Dos de las doce niñas de Toronto fueron sometidas a examen psiquiátrico debido a rabietas y conductas rebeldes<sup>56</sup>. Cuatro de los once casos de Denver precisaron intervención psiquiátrica debido a trastornos psiquiátricos internalizados o externalizados. Se reportaron síntomas de problemas de pareja en 6 de los 11 casos de padres de niñas triple X, superior a los observados con otras ACS<sup>57</sup>. Tres de los once casos de Edimburgo presentaron problemas de conducta: uno por hiperactividad, otro probablemente debido a la epilepsia y otro a la timidez<sup>37</sup>.

### **Las Niñas 47,XXX en edad escolar**

Los datos disponibles sobre el desarrollo físico de los 6 a los 13 años indican que 16 niñas 47,XXX de un total de 38 (42,1%) crecieron > percentil 90 y 9 de 38 (23,7%) crecieron < percentil 50. Entre las edades de 4 a 8 años, el crecimiento es acelerado, sobre todo en cuanto a la longitud de las piernas. El perímetro craneal es menor desde el nacimiento. La edad ósea se coloca en 1 DS de retraso hasta la edad de 7-10 años. Las pacientes suelen tener un peso menor al que corresponde a su estatura<sup>20</sup>. Los resultados de las pruebas endocrinológicas realizadas en el grupo de Toronto mostraron una tendencia hacia la normalidad en niveles FSH y LH y una respuesta LH-RH aumentada<sup>58</sup>. Otras dos niñas experimentaron una pubertad prematura<sup>59</sup>.

Con respecto al desarrollo psicológico, en el 89,9% de las niñas se observó un CI verbal inferior a 90 (12,5% en los controles) y en el 41,2% se observó un CI de ejecución inferior a 90 (8,3% en los controles). Del total de 27 niñas, el 74,1% presentaban algún tipo de problema de aprendizaje<sup>20</sup>. En los casos de Edimburgo se observó una correlación significativa entre el nivel CI a los 7 años con el perímetro craneal al nacer<sup>60</sup>. Durante el congreso se comentaron las dificultades que presentaban estas niñas a la hora de entablar buenas relaciones interpersonales<sup>20</sup>. No fue posible atribuir esta característica a una personalidad atípica o a ningún tipo concreto de psicopatología. Tres de los grupos de investigación reportaron una puntuación baja en la prueba complementaria de comprensión en el Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) <sup>58,61,62</sup>. Nielsen<sup>61</sup> observó que las características conductuales del grupo con ACS eran

significativamente distintas de las de los controles; concretamente, respecto a 'temores' ( $P=0,059$ ), 'ataques de rabia'

( $P=0,038$ ), ‘sentimientos de inferioridad’ ( $P=0,040$ ), ‘falta de seguridad en una misma’ ( $P=0,003$ ), ‘sensibilidad’ ( $P=0,038$ ) y ‘facilidad para ser heridas’ ( $P=0,00001$ ). El grupo de Toronto hizo hincapié en los déficits neuropsicológicos. Las niñas presentaban problemas de memoria a corto plazo y recuperación de información. En varios casos su comportamiento mostraba características masculinas e impulsivas. Presentaban una habilidad verbal del hemisferio izquierdo disminuida, especialmente en los casos con TFRC (Recuento Total de Crestas de los Dedos) más bajos<sup>58,63</sup>. El grupo de investigación de New Haven realizó entrevistas con sus tres casos: una de las niñas no presentó problemas, otra manifestó una falta de seguridad y en el tercer caso se observaron un déficit de atención e irritabilidad antes de iniciar un programa especial en la escuela<sup>59</sup>. El grupo de Denver observó déficits de procesamiento auditivo en más de la mitad de los casos<sup>64</sup>. Es posible que el fenotipo físico (ser la más alta pero inmadura y algo torpe del grupo, en ocasiones con pubertad prematura) y el fenotipo conductual (trastornos del lenguaje, de integración sensorial y de aprendizaje) puedan justificar algunos de los problemas sociales<sup>65</sup>.

En ocho casos recogidos por Olanders<sup>39</sup> de centros de educación especial, los padres manifestaron que estas niñas eran tímidas y les faltaba seguridad en sí mismas. Mostraban retrasos en el desarrollo lingüístico y rendían mejor en clases de refuerzo en centros de educación especial; con el tiempo las niñas se acostumbraban al entorno escolar, a sus compañeros y maestros.

### **Las adolescentes 47,XXX**

Los datos sobre crecimiento físico indican un crecimiento acelerado prematuro y un bajo percentil de peso/estatura, perímetro craneal significativamente menor, manos y pies más cortos así como tibias y antebrazos más largas que en los controles. La pubertad en ocasiones se retrasa y a veces se presenta antes que lo normal<sup>66-68</sup>.

Los datos sobre inteligencia en 35 casos y 29 controles mostró CIs más bajos: CI total (casos=90,06 vs. controles=108,40), CIs verbales (casos=86,63 vs. controles=105,64) y CIs de ejecución (casos=95,16 vs. controles=109,60), siendo el CI verbal significativamente más bajo que el de ejecución. Se observaron problemas de aprendizaje en 25 casos y en 11 controles. Se observó un número más bajo de problemas de conducta entre los casos 47,XXX que entre los controles. Parece ser que los apoyos escolares y de otro tipo facilitados durante la infancia dan lugar a niveles más normalizados de escolaridad durante la adolescencia. 25 casos y 18 controles vivían en entornos familiares estables. En algunos de los estudios los controles han sido los hermanos de las niñas que convivían con ellas. Los casos procedentes de familias desestructuradas tenían CIs totales más bajos que los de familias estables. Diez de los casos vivían en entornos desestructurados y presentaron problemas escolares permanentes. En entornos estables, 15 de los 25 casos tuvieron problemas de aprendizaje; 22 de 35 casos en familias estables no presentaron problemas de conducta<sup>21</sup>.

### **La mujer joven 47,XXX**

Se ha realizado un seguimiento de cuarenta y seis chicas entre las edades de 11 y 24 años, de las que 37 tienen más de 15 años. Todas ellas gozaban de buena salud. El 25% padecía de dolor abdominal ‘no-orgánico’. Su estatura final se ha situado en el percentil 90 excepto en los casos en que los padres eran de baja estatura. Los pesos medios se han situado entre los percentiles 60 y 70, por lo que eran de bajo peso para su estatura.

La mala coordinación y la ‘torpeza’ han persistido desde la infancia. Sólo algunas chicas practicaban deporte<sup>22</sup>. Las mujeres han experimentado un desarrollo sexual normal y 9 de 37 parieron niños cromosómicamente normales. No existen datos de seguimiento sobre estas madres 47,XXX y sus hijos<sup>22</sup>.

Los niveles de inteligencia han tendido a concentrarse en la franja más baja de inteligencia normal, siendo significativamente inferiores a los de sus hermanos. Los niveles de CI verbal han seguido siendo inferiores a los de ejecución con un bajo nivel de lenguaje expresivo. La mayoría (22 de 37) asistieron a clases de educación especial en la escuela secundaria, 7 de 37 abandonaron sus estudios y 3 de 37 realizaron estudios universitarios. La adaptación psicosocial parece relativamente buena, con 25 chicas de un total de 37 sin problemas de conducta<sup>22</sup>. Varios grupos de investigación – una vez más –<sup>20</sup>, declararon tener problemas en las relaciones personales y sensibilidad a entornos domésticos estresantes. Las mujeres 47,XXX tendieron a depender económicamente de sus padres durante más tiempo que sus hermanos<sup>22</sup>. Tenían previsto desempeñar trabajos que requiriesen pocas habilidades académicas y lingüísticas<sup>69-70</sup>.

Olanders<sup>39</sup> estudió cinco casos de adolescentes. Estas niñas hallaron trabajos no especializados al finalizar sus estudios. Todavía dependían económicamente de sus padres.

### **La mujer adulta 47,XXX**

Tras el cuarto congreso internacional sobre los estudios de pruebas de neonatología, los grupos de Edimburgo y de Denver continuaron su seguimiento. En Edimburgo, Götz y Warwick informaron sobre hallazgos neurológicos, psicológicos y psiquiátricos en un grupo no seleccionado de hasta los 32 años. No se incluyeron datos sobre desarrollo físico. En Denver, Robinson y sus colegas continuaron el seguimiento de las niñas y mujeres hasta 2002<sup>71-75</sup>.

En ambos grupos de estudio se realizaron resonancias cerebrales entre los neonatos. Entre los efectos del cromosoma X adicional ejercidos sobre el desarrollo del cerebro, se observaron volúmenes totales de cerebro más reducidos así como ventrículos asimétricos y de mayores dimensiones<sup>28,76,77</sup>. Warwick et al<sup>28</sup> no lograron demostrar ninguna asociación entre las áreas de interés y los rasgos esquizotípicos. El grupo de Denver halló una posible correlación entre cada cromosoma X adicional y pequeñas disminuciones en el tamaño de la amígdala. A diferencia de los casos de Klinefelter, estos resultados no demostraron ser significativos teniendo en cuenta las reducciones en el volumen total del cerebro<sup>77</sup>.

Olanders observó un predominio de cifosis torácica en 15 de 33 casos, cuello corto en 10 de 33 casos y escoliosis en 5 de 33 casos. Diez de sus 25 casos adultos (> 25 años) resultaron ser fértiles<sup>39</sup>. Tras los primeros estudios sobre la fertilidad en las mujeres 47,XXX<sup>78,79</sup>, la fertilidad dejó de ser un problema a tratar.

Sólo se conoce la existencia de una mujer 47,XXX con una hija 47,XXX<sup>43</sup>. El riesgo de padecer insuficiencia ovárica prematura probablemente sea superior a la media de la población<sup>45,46,80,48</sup> (Tabla 2).

No se incluyeron datos EEG en los estudios de pruebas neonatológicas, habiéndose reportado un único caso de epilepsia. La niña padecía de extrema timidez y frecuentes rabietas. No han sido publicados los datos sobre su tratamiento<sup>37</sup>. Olanders<sup>49</sup> informó sobre un tipo de anomalía paroxística del EEG en 13 de 21 casos, en cuatro de ellos tras estimulación fótica. Un hallazgo común ha sido una actividad fondo de baja frecuencia. Su revisión de la literatura indicó que se producía actividad paroxística o un incremento en la fotosensibilidad en 13 de 48 casos. Estos resultados son comparables con los observados en el síndrome de Klinefelter<sup>81</sup>. Otros autores han sugerido que las anomalías EEG del síndrome triple X están relacionadas con el retraso mental. Se demostró la eficacia del tratamiento con carbamazepina en todos los casos salvo uno<sup>50,51</sup> (Tabla 2).

Las puntuaciones de CI del grupo de Edimburgo mostraron resultados similares a hallazgos anteriores en los mismos casos. Entre las características observadas con frecuencia en las entrevistas psiquiátricas están un ritmo psíquico lento, fatigabilidad, poco esfuerzo en entablar contacto social, habilidades limitadas en lenguaje verbal y no-verbal y escasa conversación, una manifestación afectiva ansiosa, aspecto asténico y baja autoestima, siendo esta última la más común. Cuatro de las dieciséis chicas triple X (2 de 75 en los controles) fueron referidas a un psiquiatra: un caso de tricotilomanía y tres casos de trastornos de conducta. A dos de estas cuatro pacientes se les diagnosticó un trastorno depresivo grave. Dos casos fueron diagnosticados con personalidad ciclotímica y tres con personalidad lábil. Un caso presentaba ideas de referencia no-psicóticas y periodos disociativos<sup>82</sup>.

Warwick<sup>83</sup> revisó estos casos pasados tres años y observó un aumento de ansiedad social, suspicacia, emotividad restringida e impulsividad/disconformismo. Los rasgos antisociales o esquizotípicos eran raros aunque más frecuentes que en los controles, al igual que la ira y la irritabilidad, asociados a puntuaciones bajas en las pruebas de CI. La calidad de vida parecía mejorar tras la finalizar la etapa escolar.

El grupo de Denver ha referido problemas de aprendizaje, trastornos del lenguaje y motores entre las adultas jóvenes: “la adaptación de las mujeres 47,XXX (no seleccionadas) durante la adolescencia y la adultez joven parece menor; padecen de más estrés; tienen más problemas laborales, de ocio y de relaciones; poseen un CI más bajo; y presentan mayor número de psicopatologías en comparación con el grupo de control”<sup>84</sup>. Ocho de once mujeres 47,XXX presentaron problemas neurocognitivos y psicosociales<sup>74,85,30,31</sup>. Se realizaron exámenes de seguimiento en estas mujeres y en otras diagnosticadas prenatalmente. Parece ser que las que habían sido diagnosticadas prenatalmente eran de un estatus socioeconómico más alto y, por consiguiente y como se ha demostrado, con un mejor rendimiento<sup>32</sup>.

Los trastornos psicóticos han sido descritos en el síndrome 47,XXX (Tabla 2)<sup>52,53,86</sup>. Olanders<sup>39</sup> ha descrito 20 casos adultos recogidos de hospitales psiquiátricos; en estos casos, la patología psiquiátrica se inició entre los 22 y los 73 años de edad. Cuatro de estas mujeres estaban internadas, con edades por debajo de los 32 años. En general, los síntomas psicóticos responden bien a la terapia neuroléptica estándar. Olanders<sup>39</sup> informó de cuatro casos que respondieron bien a terapia electroconvulsiva. No se incluyeron hallazgos sobre el tratamiento de síntomas psiquiátricos con fármacos anti-epilépticos<sup>49</sup>.

Se desconoce si existen datos disponibles sobre el desarrollo del síndrome triple X en la vejez .

## DISCUSIÓN

Aunque parece existir un consenso general sobre la conveniencia de facilitar información genética de forma no-directiva<sup>87</sup>, los padres han recibido información contradictoria tras un diagnóstico prenatal de ACS<sup>88,89</sup>. Tras un diagnóstico prenatal de triple X, se refiere un número más bajo de interrupciones de embarazo que en el síndrome de Klinefelter<sup>90,91</sup>. Las anomalías graves en las ecografías antes o después del diagnóstico prenatal aumentan los niveles de interrupción gestacional<sup>92</sup>. Existen importantes diferencias culturales en la asesoría prenatal<sup>93,94</sup>. En Israel, por ejemplo, se refieren un elevado número de interrupciones<sup>95</sup>, frente a un número muy bajo en Alemania<sup>96,97</sup>. La información disponible sobre el desarrollo procedente de estudios imparciales sobre ACS parece haber contribuido a la caída en número de interrupciones de embarazo<sup>98-101</sup>.

En cuanto a casos neonatales con malformaciones no existen datos que indiquen predominio comparado con el riesgo general. Las malformaciones genitourinarias pueden ser la única excepción (Tabla 2). En el caso de un diagnóstico prenatal de 47, XXX, parece de sentido común prestar especial atención al aparato genitourinario en los estudios ecográficos prenatales para facilitar la intervención postnatal lo antes posible.

Los casos más jóvenes parecen presentar retrasos en el desarrollo del lenguaje, tal vez debido a trastornos de procesamiento auditivo. Además, el retraso en desarrollo lingüístico puede ser el causante del retraso en la cognición y el buen funcionamiento social<sup>102</sup>. Esto justificaría asimismo algunos de los problemas planteados respecto de relaciones personales estables.

Entre los adolescentes con síndrome de Klinefelter se han hallado claros trastornos endocrinos que han respondido bien a la terapia con testosterona<sup>103</sup>. No hay datos endocrinológicos disponibles del estudio de pruebas neonatológicas para la triple X. Esto podría afectar el desarrollo psicológico; los estrógenos actúan como agentes neuroprotectores por lo que un nivel bajo de estrógenos podría explicar (en parte) los trastornos conductuales<sup>104-107</sup>.

Varios estudios han descrito trastornos psiquiátricos en adultas, aunque resulta casi imposible establecer una comparación con trabajos modernos ya que en los anteriores no se aplicó la clasificación vigente del DSM-IV-TR<sup>108</sup>. Por otra parte, debemos tener en cuenta que los casos procedentes de los estudios en neonatos no han sido todavía examinados en su 3ª década, una edad en la que la susceptibilidad a trastornos psiquiátricos se suele manifestar clínicamente.

La mayoría de los casos publicados de pacientes triple X con trastornos psicóticos presentan un cuadro paranoide<sup>52</sup>. Un bajo nivel de autoestima es un rasgo común de casi todas las adultas jóvenes del estudio de Edimburgo<sup>82</sup>. Los estudios psicológicos apuntan a la influencia de una autoestima baja o inestable en pacientes paranoides<sup>109,110</sup>. Se ha de ahondar más en este aspecto para determinar si esto puede (en parte) explicar el predominio de cuadros paranoides entre las mujeres triple X psicóticas. Algunos autores afirman que la psicosis en trastornos citogenéticos podría esclarecer la etiología de dicha psicosis, con lo que estamos de acuerdo<sup>111,112</sup>.

Aunque la biología de desarrollo no forma parte del objetivo de este estudio, mayor investigación en este campo podría producir hallazgos clínicamente relevantes para

comprender mejor este tema. Queremos destacar tres áreas: el concepto que propone un enlentecimiento de los ciclos celulares en células trisómicas como explicación del fenotipo en trastornos del desarrollo; la influencia de un enlentecimiento de los ciclos celulares en la neurogénesis fetal y adulta; y la cuestión de si una inactivación X-cromosómica incompleta en la trisomía X pudiera afectar negativamente el desarrollo cerebral.

En primer lugar, Polani (1977) y otros han planteado los ritmos reducidos en división celular en síndromes ACS como explicación probable del fenotipo tal y como se refleja en los dermatoglifos<sup>113</sup> y tamaños cerebrales reducidos<sup>114,115</sup> en ACS<sup>25,116</sup>. El ciclo celular se enlentece en el caso de un cromosoma X adicional<sup>117</sup> y en otras células con un cromosoma adicional en humanos<sup>117,118</sup>, así como en levaduras<sup>119</sup> y en plántulas<sup>120</sup>. La replicación de ADN parece constituir el factor limitante del ritmo en el ciclo celular<sup>120</sup>.

En segundo lugar, existe un número de trabajos cada vez mayor sobre la asociación existente entre las patologías psiquiátricas y la neurogénesis adulta<sup>121-124</sup>. La disfunción de DISC1 (alterado en esquizofrenia -1) altera la neurogénesis adulta y causa diversos trastornos psicóticos y afectivos<sup>125</sup>. La neurogénesis adulta es necesaria para la función de la amígdala, el hipocampo, el bulbo olfatorio y la sustancia nigra<sup>126,127</sup>. Una ralentización del ritmo de división celular podría – como sucede en el desarrollo prenatal del cerebro – afectar la eficacia de la neurogénesis adulta. Es necesaria una investigación adicional en profundidad para esclarecer la etiología de los trastornos psicóticos y afectivos debidos al retraso de la neurogénesis adulta.

En tercer lugar, sin la inactivación del segundo cromosoma X, las mujeres no sobrevivirían (ver Migeon<sup>128</sup> para más información). Sin embargo, un estudio reciente ha demostrado que esta inactivación es incompleta. El quince por ciento de los genes x-cromosómicos sólo están inactivados en parte o no están inactivados<sup>129-131</sup>. En varones con un cromosoma X adicional, éste se inactiva. No obstante, los estudios de ARN en el síndrome de Klinefelter han demostrado que existen diferencias entre los niveles de ARN en hombres XY y hombres XXY<sup>132</sup>. Si embargo, resulta razonable suponer que en las mujeres XXX los niveles de ARN son diferentes a los de los controles XX. Los trastornos genéticos del cromosoma X se suelen asociar al retraso mental. Muchos genes X-cromosómicos están implicados en el desarrollo cerebral<sup>134</sup>. Por lo tanto, una expresión desequilibrada de genes X-cromosómicos podría contribuir a un infra-desarrollo cerebral. Será necesario realizar estudios neuropatológicos para comprender los desarrollos típicos y atípicos en síndromes trisómicos.

Hasta la fecha, estos tres aspectos científicos no han sido estudiados en humanos ni en animales, aunque existen modelos animales disponibles, sobre todo entre el ganado estéril<sup>135-138</sup>.

### **Gestión preventiva**

El propósito de la gestión preventiva es prevenir el retraso en el desarrollo y el aprendizaje. Como ya hemos mencionado, las anomalías EEG, los trastornos genitourinarios y los oftalmológicos parecen más comunes en el síndrome triple X y requieren atención clínica (Tabla 2). Recomendamos practicar pruebas neuropsicológicas y lingüísticas de forma periódica adaptadas a las distintas edades. Nuestra exigencia de una exploración integral es aun menor que la recomendada por otros<sup>139</sup>. Nuestra experiencia clínica nos demuestra que las dificultades en el desarrollo, la conducta o el aprendizaje con frecuencia se deben a trastornos de lenguaje, auditivos

y neurocognitivos, además de un desconocimiento por parte de los médicos, padres, docentes, etc. (Tabla 3).

**Tabla 3. Gestión preventiva**

	<i>Gestión física</i>	<i>Gestión psicológica</i>
Periodo prenatal	Ecografía prestando especial atención a la región genitourinaria.	-
Periodo neonatal	Examen pediátrico.	-
Periodo guardería	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Examen EEG</li> <li>2) Examen neurológico de la niña, centrándose en trastornos de coordinación.</li> <li>3) Estudio oftalmológico.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Estudio neuropsicológico y refuerzo escolar si fuera necesario.</li> <li>2) Estudio de lenguaje.</li> </ol>
Educación primaria	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Examen EEG en caso de fallo del primero.</li> <li>2) Estudio oftalmológico.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Estudio función auditiva.</li> <li>2) Estudio psicológico centrándose en aspectos sociales.</li> <li>3) Estudio neuropsicológico y posterior definición de necesidades educativas especiales.</li> <li>4) Soporte de los padres, familiares, maestros y la niña triple X.</li> </ol>
Niñas adolescentes		<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Estudio psicológico centrándose en aspectos sociales.</li> <li>2) Estudio neuropsicológico y posterior definición de necesidades educativas especiales.</li> <li>3) Soporte de los padres, familiares, maestros y la niña triple X.</li> </ol>
Adultas jóvenes	Exploración física en caso de presentarse signos y síntomas clínicos.	Estudio ocupacional y posterior apoyo si fuera necesario
Adultas	Exploración física en caso de presentarse signos y síntomas clínicos.	Estudio psicológico/psiquiátrico en caso de presentarse signos y síntomas clínicos.

### CONCLUSIÓN

El fenotipo del síndrome triple X es muy diverso en cuanto a características físicas y conductuales. El síndrome triple X no es raro, pero con frecuencia permanece sin diagnosticar. A pesar de la incidencia relativamente alta del síndrome triple X, quedan pendientes de estudiar muchos aspectos del desarrollo físico y conductual hasta alcanzar la vejez.

En primer lugar, sería interesante continuar el seguimiento de las chicas en los estudios longitudinales prospectivos e iniciar nuevas cohortes de estudios longitudinales. En cuanto a la investigación psiquiátrica, resultaría útil estudiar la relación existente entre una baja autoestima y las ideaciones paranoides. Por otra parte, las relaciones entre los trastornos de procesamiento auditivo, desarrollo de lenguaje y de cognición social podrían explicar los problemas de estas chicas respecto de las relaciones personales y las terapias adecuadas a seguir.

El síndrome triple X puede servir de modelo para el estudio de los aspectos físicos y conductuales de un retraso en el desarrollo. Es necesario estudiar el proceso de la inactivación del cromosoma X en la trisomía X y otros aspectos científicos. En este campo, una perspectiva más clara de la patología podría esclarecer su fisiología.

Sobre todo se necesita investigar más para establecer una terapia basada en la evidencia y protocolos de soporte en los tratamientos físicos (tratamiento endocrino, fertilidad y terapia en casos de anomalías EEG relativas a conducta, etc.), apoyo escolar, diagnóstico y tratamiento psiquiátrico así como terapia psicológica tal como la psicoterapia y la terapia de familia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gustavson KH: Triple X syndrome deviation with mild symptoms. The majority goes undiagnosed. *Lakartidningen* 1999; **96**: 5646–5647. | [ChemPort](#) |
2. Jacobs PA: The incidence and etiology of sex chromosome abnormalities in man. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; **15**: 3–14. | [ChemPort](#) |
3. Robinson A, Linden MG, Bender BG: Prenatal diagnosis of sex chromosomal abnormalities. In: Milunsky A (ed): *Genetic Disorders and the Fetus; Diagnosis, Prevention and Treatment*, 4th edn Baltimore and London: Johns Hopkins, 1998, pp 249–285.
4. Lejeune J, Gautier M, Turpin R: Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children. *C R Hebd Seances Acad Sci* 1959; **248**: 1721–1722. | [ChemPort](#) |
5. Jacobs PA, Strong JA: A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 1959; **183**: 302–303. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
6. Ford CE, Jones KW, Polani PE, De Almeida JC, Briggs JH: A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1959; **273**: 711–713. | [Article](#) |
7. Jacobs PA, Baikie AG, Court Brown WM, MacGregor TN, Maclean N, Harnden DG: Evidence for the existence of the human 'super female'. *Lancet* 1959; **274**: 423–425. | [Article](#) |
8. Levitas AS, Reid CS: An angel with Down syndrome in a sixteenth century Flemish Nativity painting. *Am J Med Genet A* 2003; **116**: 399–405. | [Article](#) |
9. Brain L: Historical introduction. In: Wolstenholme GEW, Porter R (eds): *Mongolism: In Commemoration of Dr John Langdon Haydon Down*. Boston: Little, Brown and Company, 1967, pp 1–5.
10. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F: Syndrome characterised by gynaecomastia, aspermatogenesis, without, A-leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 1942; **2**: 615–627. | [ChemPort](#) |
11. Turner HH: A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; **23**: 566–574. | [ISI](#) |
12. Nielsen J: Triple-X females. An orientation, 1989, available at <http://www.turnercenteret.dk/engelsk/triplex.htm>.
13. Barr ML, Sergovich FR, Carr DH, Saver EL: The triplo-X female: an appraisal based on a study of 12 cases and a review of the literature. *Can Med Assoc J* 1969; **101**: 247–258. | [ChemPort](#) |

14. Guichet A, Briault S, Moraine C, Turleau C: Trisomy X: ACLF (Association des Cytogeneticiens de Langue Francaise) retrospective study. *Ann Genet* 1996; **39**: 117–122. | [ChemPort](#) |
15. Robinson A, Lubs HA, Bergsma D: Sex chromosome aneuploidy: prospective studies on children. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; **15**: 1–281.
16. Stewart DA: Children with sex chromosome aneuploidy: follow-up studies. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1982; **18**: 1–251. | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
17. Ratcliffe SG, Paul N: Prospective studies on children with sex chromosome aneuploidy. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1986; **22**: 1–328.
18. Evans JA, Hamerton JL, Robinson A: Children and young adults with sex chromosome aneuploidy. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990; **26**: 1–312.
19. Robinson A, Lubs HA, Nielsen J, Sorensen K: Summary of clinical findings: profiles of children with 47,XXY, 47,XXX and 47,YYY karyotypes. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; **15**: 261–266. | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
20. Stewart DA, Netley CT, Park E: Summary of clinical findings of children with 47,XXY, 47,YYY, and 47,XXX karyotypes. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1982; **18**: 1–5. | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
21. Netley CT: Summary overview of behavioural development in individuals with neonatally identified X and Y aneuploidy. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1986; **22**: 293–306. | [ChemPort](#) |
22. Robinson A, Bender BG, Linden MG: Summary of clinical findings in children and young adults with sex chromosome anomalies. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990; **26**: 225–228. | [ChemPort](#) |
23. Gilgenkrantz S, Gilgenkrantz JM, Streiff F, Fauchier JP, Baillon D: Syndrome triplo X et anomalies squelettiques. *Ann Med Nancy* 1967; **6**: 172–186.
24. Pfeiffer RA, Palm D, Jochmus J: [The clinical aspects of trisomy of the X-chromosomes in adolescents (triple X-syndrome)]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1967; **115**: 9–18. | [ChemPort](#) |
25. Polani PE: Abnormal sex chromosomes, behaviour and mental disorder; in Tanner JM (ed): *Developments in Psychiatric Research*. London: Mental Health Foundation, 1977, pp 89–128.
26. Olanders S: *Females with Supernumerary X Chromosomes; A Study of 39 Psychiatric Cases*. Göteborg: University of Göteborg, 1975.
27. Gotz M: *The Psychiatric Consequences of Sex Chromosome Abnormalities: A Cohort Study*. Edinburgh: University of Edinburgh, 1996.
28. Warwick MM: *Brain Morphology and Personality Characteristics of Subjects with Sex Chromosome Anomalies and Matched Controls*. Edinburgh: University of Edinburgh, 1999.
29. Penrose LS: Review of WM Court Brown, editor, Abnormalities of the sex chromosome complement in man. *Ann Hum Genet* 1964; **28**: 199–200.
30. Bender BG, Linden MG, Harmon RJ: Neuropsychological and functional cognitive skills of 35 unselected adults with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 2001; **102**: 309–313. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
31. Bender BG, Linden MG, Harmon RJ: Life adaptation in 35 adults with sex chromosome abnormalities. *Genet Med* 2001; **3**: 187–191. | [ChemPort](#) |
32. Linden MG, Bender BG: Fifty-one prenatally diagnosed children and adolescents with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 2002; **110**: 11–18. | [Article](#) |

33. Robinson A: Introduction. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; **15**: 1–2.
34. Leschot NJ, Verjaal M, Treffers PE: A critical analysis of 75 therapeutic abortions. *Early Hum Dev* 1985; **10**: 287–293. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
35. Krone LR, Prichard LL, Bradshaw CL, Jones OW, Peterson RM, Dixson BK: Antenatal diagnosis of an XXX female. A dilemma for genetic counseling. *West J Med* 1975; **123**: 17–21. | [ChemPort](#) |
36. Mueller-Heubach E, Garver KL, Ciocco AM: Prenatal diagnosis of trisomy X: its implications for genetic counseling. *Am J Obstet Gynecol* 1977; **127**: 211–212. | [ChemPort](#) |
37. Ratcliffe SG, Axworthy D, Ginsborg A: The Edinburgh study of growth and development in children with sex chromosome abnormalities. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; **15**: 243–260. | [ChemPort](#) |
38. Olanders S: Somatic findings. In: Olanders S (ed): *Females with Supernumerary X Chromosomes; A Study of 39 Psychiatric Cases*. Göteborg: University of Göteborg, 1975, pp 41–60.
39. Olanders S: Case histories. In: Olanders S (ed): *Females with Supernumerary X Chromosomes; A Study of 39 Psychiatric Cases*. Göteborg: University of Göteborg, 1975, pp 108–204.
40. Emerit I, de Grouchy J, Vernant P, Corone P: Chromosomal abnormalities and congenital heart disease. *Circulation* 1967; **36**: 886–905. | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
41. Fixler DE: Epidemiology of Congenital Heart Disease; in McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD (eds): *Oski's Principles & Practice of Pediatrics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp 335–338.
42. Francois J, Berger JFR, Saraux H: Anomalies des chromosomes sexuels; Trisomie X; in: Francois J, Berger JFR, Saraux H (eds): *Les Aberrations Chromosomiques En Ophtalmologie*. Paris: Masson & Cie, 1972, pp 389–394.
43. Haverty CE, Lin AE, Simpson E, Spence MA, Martin RA: 47,XXX associated with malformations. *Am J Med Genet A* 2004; **125**: 108–111. | [Article](#) |
44. Ratcliffe S: Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1999; **80**: 192–195. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
45. Smith HC, Seale JP, Posen S: Premature ovarian failure in a triple X female. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974; **81**: 405–409. | [ChemPort](#) |
46. Castillo S, Lopez F, Tobella L, Salazar S, Daher V: The cytogenetics of premature ovarian failure. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1992; **57**: 341–345. | [ChemPort](#) |
47. Holland C: 47,XXX in an adolescent with premature ovarian failure and autoimmune disease. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2000; **13**: 93. | [Article](#) |
48. Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V: Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil Steril* 2003; **80**: 1052–1054. | [Article](#) |
49. Olanders S, Sellén U: Electroencephalographic investigation; in Olanders S (ed): *Females with Supernumerary X Chromosomes; A Study of 39 Psychiatric Cases*. Göteborg, Sweden: University of Göteborg, 1975, pp 77–85.

50. Grosso S, Farnetani MA, Di Bartolo RM *et al*: Electroencephalographic and epileptic patterns in X chromosome anomalies. *J Clin Neurophysiol* 2004; **21**: 249–253. | [Article](#) |
51. Roubertie A, Humbertclaude V, Leydet J, Lefort G, Echenne B: Partial epilepsy and 47,XXX karyotype: report of four cases. *Pediatr Neurol* 2006; **35**: 69–74. | [Article](#) |
52. Olanders S: Other psychiatric findings; in Olanders S (ed): *Females with Supernumerary X Chromosomes; A Study of 39 Psychiatric Cases*. Göteborg, University of Göteborg, 1975, pp 91–104.
53. Woodhouse WJ, Holland AJ, McLean G, Reveley AM: The association between triple X and psychosis. *Br J Psychiatry* 1992; **160**: 554–557. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
54. Kanaka-Gantenbein C, Kitsiou S, Mavrou A *et al*: Tall stature, insulin resistance, and disturbed behavior in a girl with the triple X syndrome harboring three SHOX genes: offspring of a father with mosaic Klinefelter syndrome but with two maternal X chromosomes. *Horm Res* 2004; **61**: 205–210. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
55. Nielsen J, Sillesen I, Sorensen AM, Sorensen K: Follow-up until age 4–8 of 25 unselected children with sex chromosome abnormalities, compared with sibs and controls. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; **15**: 15–73. | [ChemPort](#) |
56. Stewart DA, Netley CT, Bailey JD *et al*: Growth and development of children with X and Y chromosome aneuploidy: a prospective study. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; **15**: 75–114. | [ChemPort](#) |
57. Robinson A, Puck M, Pennington B, Borelli J, Hudson M: Abnormalities of the sex chromosomes: a prospective study on randomly identified newborns. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; **15**: 203–241. | [ChemPort](#) |
58. Stewart DA, Bailey JD, Netley CT *et al*: Growth and development of children with X and Y chromosome aneuploidy from infancy to pubertal age: the Toronto study. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1982; **18**: 99–154. | [ChemPort](#) |
59. Leonard MF, Sparrow S, Schowalter JE: A prospective study of development of children with sex chromosome anomalies – New Haven study III. The middle years. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1982; **18**: 193–218. | [ChemPort](#) |
60. Ratcliffe SG, Masera N, Pan H, McKie M: Head circumference and IQ of children with sex chromosome abnormalities. *Dev Med Child Neurol* 1994; **36**: 533–544. | [ChemPort](#) |
61. Nielsen J, Sorensen AM, Sorensen K: Follow-up until age 7–11 of 25 unselected children with sex chromosome abnormalities. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1982; **18**: 61–97. | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
62. Ratcliffe SG, Tierney I, Nshaho J, Smith L, Springbett A, Callan S: The Edinburgh study of growth and development of children with sex chromosome abnormalities. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1982; **18**: 41–60. | [ChemPort](#) |
63. Hreczko TA, Sigmon BA: The dermatoglyphics of a Toronto sample of children with XXY, XXYY, and XXX aneuploidies. *Am J Phys Anthropol* 1980; **52**: 33–41. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
64. Bender B, Fry E, Pennington B, Puck M, Salbenblatt J, Robinson A: Speech and language development in 41 children with sex chromosome anomalies. *Pediatrics* 1983; **71**: 262–267. | [ChemPort](#) |

65. Robinson A, Bender B, Borelli J, Puck M, Salbenblatt J, Webber ML: Sex chromosomal abnormalities (SCA): a prospective and longitudinal study of newborns identified in an unbiased manner. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1982; **18**: 7–39. | [ChemPort](#) |
66. Evans JA, de von Flindt R, Greenberg C, Ramsay S, Hamerton JL: A cytogenetic survey of 14 069 newborn infants. IV. Further follow-up on the children with sex chromosome anomalies. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1982; **18**: 169–184. | [ChemPort](#) |
67. Stewart DA, Bailey JD, Netley CT, Rovet J, Park E: Growth and development from early to midadolescence of children with X and Y chromosome aneuploidy: the Toronto Study. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1986; **22**: 119–182. | [ChemPort](#) |
68. Ratcliffe SG, Murray L, Teague P: Edinburgh study of growth and development of children with sex chromosome abnormalities. III. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1986; **22**: 73–118. | [ChemPort](#) |
69. Linden MG, Bender BG, Harmon RJ, Mrazek DA, Robinson A: 47,XXX: what is the prognosis? *Pediatrics* 1988; **82**: 619–630. | [ChemPort](#) |
70. Robinson A, Bender BG, Linden MG, Salbenblatt JA: Sex chromosome aneuploidy: the Denver Prospective Study. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990; **26**: 59–115. | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
71. BG, Linden M, Robinson A: Cognitive and academic skills in children with sex chromosome abnormalities. *Read Writ* 1991; **3**: 315–327. | [Article](#) |
72. Bender BG, Linden MG, Robinson A: Neuropsychological impairment in 42 adolescents with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 1993; **48**: 169–173. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
73. Bender BG, Harmon RJ, Linden MG, Robinson A: Psychosocial adaptation of 39 adolescents with sex chromosome abnormalities. *Pediatrics* 1995; **96**: 302–308. | [ChemPort](#) |
74. Bender BG, Harmon RJ, Linden MG, Bucher-Bartelson B, Robinson A: Psychosocial competence of unselected young adults with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 1999; **88**: 200–206. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
75. Linden MG, Bender BG, Robinson A: Genetic counseling for sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 2002; **110**: 3–10. | [Article](#) |
76. Warwick MM, Doody GA, Lawrie SM, Kestelman JN, Best JJ, Johnstone EC: Volumetric magnetic resonance imaging study of the brain in subjects with sex chromosome aneuploidies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **66**: 628–632. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
77. Patwardhan AJ, Brown WE, Bender BG, Linden MG, Eliez S, Reiss AL: Reduced size of the amygdala in individuals with 47,XXY and 47,XXX karyotypes. *Am J Med Genet* 2002; **114**: 93–98. | [Article](#) |
78. Stewart JS, Sanderson AR: Fertility and oligophrenia in an apparent triplo-X female. *Lancet* 1960; **276**: 21–23. | [Article](#) |
79. Fraser JH, Campbell J, MacGillivray RC, Boyd E, Lennox B: The XXX syndrome frequency among mental defectives and fertility. *Lancet* 1960; **276**: 626–627. | [Article](#) |
80. Holland CM: 47,XXX in an adolescent with premature ovarian failure and autoimmune disease. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001; **14**: 77–80. | [Article](#) | [ChemPort](#) |

81. Hambert G: *Males with Positive Sex Chromatin; An Epidemiologic Investigation Followed by Psychiatric Study of Seventy-Five Cases*. Göteborg, University of Göteborg, 1966.
82. Gotz M: Results of the present study: XXX women; in Gotz M (ed): *The Psychiatric Consequences of Sex Chromosome Abnormalities: A Cohort Study*. Edinburgh: University of Edinburgh, 1996, pp 62–68.
83. Warwick MM: Discussion; in Warwick MM (ed): *Brain Morphology and Personality Characteristics of Subjects with Sex Chromosome Anomalies and Matched Controls*. Edinburgh: University of Edinburgh, 1999, pp 75–105.
84. Harmon RJ, Bender BG, Linden MG, Robinson A: Transition from adolescence to early adulthood: adaptation and psychiatric status of women with 47,XXX. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; **37**: 286–291. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
85. Robinson A, Bender BG, Linden MG: Prognosis of prenatally diagnosed children with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet* 1992; **44**: 365–368. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
86. Tsuang MT: Sex chromatin anomaly in Chinese females: psychiatric characteristics of XXX. *Br J Psychiatry* 1974; **124**: 299–305. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
87. Oduncu FS: The role of non-directiveness in genetic counseling. *Med Health Care Philos* 2002; **5**: 53–63. | [Article](#) | [PubMed](#) |
88. Abramsky L, Hall S, Levitan J, Marteau TM: What parents are told after prenatal diagnosis of a sex chromosome abnormality: interview and questionnaire study. *Br Med J* 2001; **322**: 463–466. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
89. Farsides B, Williams C, Alderson P: Aiming towards 'moral equilibrium': health care professionals' views on working within the morally contested field of antenatal screening. *J Med Ethics* 2004; **30**: 505–509. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
90. Forrester MB, Merz RD: Pregnancy outcome and prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities in Hawaii, 1986–1999. *Am J Med Genet A* 2003; **119**: 305–310. | [Article](#) |
91. Nagel HT, Knegt AC, Kloosterman MD, Wildschut HI, Leschot NJ, Vandenbussche FP: [Invasive prenatal diagnosis in the Netherlands, 1991–2000: number of procedures, indications and abnormal results detected]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; **148**: 1538–1543. | [ChemPort](#) |
92. De Vigan C, Baena N, Cariati E, Clementi M, Stoll C: Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of chromosomal abnormalities in 19 centres across Europe. *Ann Genet* 2001; **44**: 209–217. | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
93. Marteau T, Drake H, Reid M *et al*: Counselling following diagnosis of fetal abnormality: a comparison between German, Portuguese and UK geneticists. *Eur J Hum Genet* 1994; **2**: 96–102. | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
94. Wertz DC, Fletcher JC: *Genetics and Ethics in Global Perspective*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2004.
95. Sagi M, Meiner V, Reshef N, Dagan J, Zlotogora J: Prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy: possible reasons for high rates of pregnancy termination. *Prenat Diagn* 2001; **21**: 461–465. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
96. 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**: 330–334. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
97. Hashiloni-Dolev Y: Genetic counseling for sex chromosome anomalies (SCAs) in Israel and Germany: assessing medical risks according to the importance of fertility in two cultures. *Med Anthropol Q* 2006; **20**: 469–486. | [Article](#) |
98. Robinson A, Bender BG, Linden MG: Decisions following the intrauterine diagnosis of sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet* 1989; **34**: 552–554. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
99. Linden MG, Bender BG, Robinson A: Intrauterine diagnosis of sex chromosome aneuploidy. *Obstet Gynecol* 1996; **87**: 468–475. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
100. Vaknin Z, Reish O, Ben-Ami I, Heyman E, Herman A, Maymon R: Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities: the 8-year experience of a single medical center. *Fetal Diagn Ther* 2008; **23**: 76–81. | [Article](#) |
101. Shaw SW, Chueh HY, Chang SD, Cheng PJ, Hsieh TT, Soong YK: Parental decisions regarding prenatally detected fetal sex chromosomal abnormality and the impact of genetic counselling: An analysis of 57 cases in Taiwan. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; **48**: 155–159. | [Article](#) |
102. Chiat S, Roy P: Early phonological and sociocognitive skills as predictors of later language and social communication outcomes. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; **49**: 635–645. | [Article](#) |
103. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E: Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; **364**: 273–283. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
104. Stahl SM: Sex and psychopharmacology: is natural estrogen a psychotropic drug in women? *Arch Gen Psychiatry* 2001; **58**: 537–538. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
105. Amin Z, Canli T, Epperson CN: Effect of estrogen-serotonin interactions on mood and cognition. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2005; **4**: 43–58. | [Article](#) | [PubMed](#) |
106. Walf AA, Frye CA: A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior. *Neuropsychopharmacology* 2006; **31**: 1097–1111. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
107. Kulkarni J, de Castella A, Fitzgerald PB *et al*: Estrogen in severe mental illness: a potential new treatment approach. *Arch Gen Psychiatry* 2008; **65**: 955–960. | [Article](#) |
108. Frances AJ: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR*, 4th edn (text revision edn) Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
109. Thewissen V, Myin-Germeys I, Bentall R, de Graaf R, Vollebergh W, van Os J: Instability in self-esteem and paranoia in a general population sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007; **42**: 1–5. | [Article](#) |
110. Thewissen V, Bentall RP, Lecomte T, van Os J, Myin-Germeys I: Fluctuations in self-esteem and paranoia in the context of daily life. *J Abnorm Psychol* 2008; **117**: 143–153. | [Article](#) |
111. Crow TJ: Sex chromosomes and psychosis. The case for a pseudoautosomal locus. *Br J Psychiatry* 1988; **153**: 675–683. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |

112. DeLisi LE, Friedrich U, Wahlstrom J *et al*: Schizophrenia and sex chromosome anomalies. *Schizophr Bull* 1994; **20**: 495–505. | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
113. Penrose LS: Finger-print pattern and the sex chromosomes. *Lancet* 1967; **289**: 298–300. | [Article](#) |
114. Barlow PW: The influence of inactive chromosomes on human development. Anomalous sex chromosome complements and the phenotype. *Humangenetik* 1973; **17**: 105–136. | [ChemPort](#) |
115. Barlow PW: X-chromosomes and human development. *Dev Med Child Neurol* 1973; **15**: 205–208. | [ChemPort](#) |
116. Netley CT, Rovet J: Verbal deficits in children with 47,XXY and 47,XXX karyotypes: a descriptive and experimental study. *Brain Lang* 1982; **17**: 58–72. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
117. Barlow PW: Differential cell division in human X chromosome mosaics. *Humangenetik* 1972; **14**: 122–127. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
118. Kaback MM, Bernstein LH: Biologic studies of trisomic cells grown *in vitro*. *Ann N Y Acad Sci* 1970; **171**: 526–536. | [Article](#) |
119. Torres EM, Sokolsky T, Tucker CM *et al*: Effects of aneuploidy on cellular physiology and cell division in haploid yeast. *Science* 2007; **317**: 916–924. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
120. Francis D, Davies MS, Barlow PW: A strong nucleotypic effect on the cell cycle regardless of ploidy level. *Ann Bot (Lond)* 2008; **101**: 747–757. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
121. Eisch AJ: Adult neurogenesis: implications for psychiatry. *Prog Brain Res* 2002; **138**: 315–342. | [PubMed](#) | [ISI](#) |
122. McCurdy RD, Feron F, Perry C *et al*: Cell cycle alterations in biopsied olfactory neuroepithelium in schizophrenia and bipolar I disorder using cell culture and gene expression analyses. *Schizophr Res* 2006; **82**: 163–173. | [Article](#) | [PubMed](#) |
123. Dranovsky A, Hen R: DISC1 Puts the Brakes on Neurogenesis. *Cell* 2007; **130**: 981–983. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
124. Duan X, Chang JH, Ge S *et al*: Disrupted-in-schizophrenia 1 regulates integration of newly generated neurons in the adult brain. *Cell* 2007; **130**: 1146–1158. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
125. Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, Porteous DJ, Millar JK: The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry* 2008; **13**: 36–64. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
126. Zhao M, Momma S, Delfani K *et al*: Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100**: 7925–7930. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
127. Kempermann G: *Adult Neurogenesis; Stem Cells and Neuronal Development in the Adult Brain*. New York: Oxford University Press, 2006.
128. Migeon BR: *Females are MOSAICS; X Inactivation and Sex Differences in Disease*. New York: Oxford University Press, 2007.
129. Lyon MF: No longer 'all-or-none'. *Eur J Hum Genet* 2005; **13**: 796–797. | [Article](#) |

130. Latham KE: X chromosome imprinting and inactivation in preimplantation mammalian embryos. *Trends Genet* 2005; **21**: 120–127. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
131. Carrel L, Willard HF: X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 2005; **434**: 400–404. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
132. Vawter MP, Harvey PD, DeLisi LE: Dysregulation of X-linked gene expression in Klinefelter's syndrome and association with verbal cognition. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; **144**: 728–734.
133. Migeon BR, Lee CH, Chowdhury AK, Carpenter H: Species differences in TSIX/Tsix reveal the roles of these genes in X-chromosome inactivation. *Am J Hum Genet* 2002; **71**: 286–293. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
134. Chiurazzi P, Schwartz CE, Gecz J, Neri G: XLMR genes: update 2007. *Eur J Hum Genet* 2008; **16**: 422–434. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
135. Ruppenthal GC, Caffery SA, Goodlin BL, Sackett GP, Vigfusson NV, Peterson VG: Pigtailed macaques (*Macaca nemestrina*) with trisomy X manifest physical and mental retardation. *Am J Ment Defic* 1983; **87**: 471–476. | [ChemPort](#) |
136. Moreno-Millan M, Delgado Bermejo JV, Lopez Castillo G: An intersex horse with X chromosome trisomy. *Vet Rec* 1989; **124**: 169–170. | [ChemPort](#) |
137. Endo A, Watanabe T: A case of X-trisomy in the mouse. *Cytogenet Cell Genet* 1989; **52**: 98–99. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
138. Di Meo GP, Perucatti A, Di Palo R *et al*: Sex chromosome abnormalities and sterility in river buffalo. *Cytogenet Genome Res* 2008; **120**: 127–131. | [Article](#) | [ChemPort](#) |
139. Firth HV, Hurst JA: 47,XXX. In: Firth HV, Hurst JA, Hall JG (eds): *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*. Oxford: Oxford University Press, 2005, p 494.

Traducción al castellano realizada por Sylvia Baker de Perkal, Miembro del Institute of Linguists (nº 018089) del Reino Unido y traductora profesional ([perkal@atlas.com.es](mailto:perkal@atlas.com.es)).