

REVISIÓN

Acceso libre

Una revisión de la Trisomía X (47,XXX)

Nicole R Tartaglia^{1,2}, Susan Howell^{1,2}, Ashley Sutherland¹, Rebecca Wilson² y Lennie Wilson³

Resumen

La trisomía es una anomalía del cromosoma sexual con un fenotipo variable causado por la presencia de un cromosoma X adicional en las mujeres (47,XXX en lugar de 46,XX). Es la anomalía cromosómica más común en las mujeres, que se presenta en aproximadamente 1 de cada 1.000 nacimientos femeninos. Debido a que algunas personas sólo sufren una afección leve o asintomática, se estima que en la actualidad sólo un 10% de las personas con trisomía X está diagnosticado. Las características físicas más comunes incluyen baja estatura, pliegues epicánticos, hipotonía y clinodactilia. También pueden asociarse hallazgos como convulsiones, anomalías renales y genitourinarias, e insuficiencia ovárica prematura (POF, por su sigla en inglés). Los niños con trisomía X tienen tasas más altas de retrasos motrices y del habla, con un mayor riesgo de déficit cognoscitivos y discapacidades de aprendizaje en las edades escolares. También son más frecuentes que en la población general los rasgos psicológicos tales como déficit de atención, trastornos del humor (ansiedad y depresión) y otros trastornos psicológicos. La trisomía X se presenta con mayor frecuencia como resultado de una no disyunción durante la meiosis, aunque se produce una no disyunción poscigótica en aproximadamente el 20% de los casos. El riesgo de trisomía aumenta con la mayor edad de la madre. La hipótesis es que el fenotipo en la trisomía X surge de una sobreexpresión de genes que escapan a la inactivación del X, pero aún no se definieron las relaciones genotipo-fenotipo. Es frecuente el diagnóstico durante el período prenatal por amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas. Con frecuencia, los indicios para el diagnóstico postnatal incluyen retrasos en el desarrollo o hipotonía, discapacidades en el aprendizaje, dificultades emocionales o del comportamiento, o insuficiencia ovárica prematura (POF).

El diagnóstico diferencial antes de los resultados definitivos del estudio de cariotipo incluye X frágil, tetrasomía X, pentasomía X y el síndrome de Turner en mosaico. Se recomienda asesoramiento genético. A los pacientes que se les diagnosticó esta anomalía durante el período prenatal se les debe realizar un control estrecho para detectar retrasos en el desarrollo con el fin de que puedan implementarse terapias de intervención en el momento oportuno. Puede ser útil realizarle una evaluación psicológica a los niños en edad escolar y adolescentes con énfasis en identificar y desarrollar un plan de intervención para problemas en las habilidades cognoscitivas/académicas, el lenguaje y/o el desarrollo socio-emocional.

Debe evaluarse a las adolescentes y mujeres adultas que presentan menarquia tardía, irregularidades menstruales o problemas de fertilidad para detectar una insuficiencia ovárica prematura. Los pacientes deben ser derivados a organizaciones de apoyo para recibir apoyo individual y familiar. La prognosis es variable, dependiendo de la gravedad de las manifestaciones y de la calidad y lo oportuno del tratamiento.

Antecedentes/definiciones

La trisomía X (47,XXX) es una aneuploidía de los cromosomas sexuales en la cual las mujeres tienen un cromosoma X adicional, comparada con el cariotipo femenino normal 46,XX. Se la describió por primera vez en 1959 en una mujer de 35 años con capacidades intelectuales normales que presentaba una amenorrea secundaria a los 19 años de edad [1]. Desde la identificación inicial, sólo se describieron algunos cientos de casos, identificando diversas características asociadas en el desarrollo, psicológicas y médicas. La mayor parte de la bibliografía sobre trisomía X se originó en los estudios longitudinales prospectivos de mujeres identificadas en evaluaciones de recién nacidos y a las que se les realizó seguimiento hasta la adolescencia. Estos estudios se realizaron en las déca-

das de los 1970 y 1980 en varios centros en EE.UU., Canadá y el Reino Unido [2-5]. Los estudios de detección en recién nacidos demostraron que la incidencia de la trisomía X es de aproximadamente 1 en 1000 nacimientos femeninos, sólo aproximadamente el 10 % de los casos se determinan clínicamente. Hay una variación considerable en el fenotipo, algunas personas tienen una afección leve y otras tienen características físicas y psicológicas más significativas. Este artículo analiza los textos científicos disponibles actualmente describiendo las características asociadas con la trisomía X, reconociendo que una parte importante de los mismos se basa en muestras de tamaño pequeño y determinación clínica de los pacientes, y que probablemente no representa el espectro completo de las mujeres con trisomía X.

* Correspondencia: tartaglia.nicole@tchden.org

¹ Department of Pediatrics, University of Colorado Denver School of Medicine, 13123 East 16th Ave, Aurora, Colorado, 80045, EE.UU. Al final del artículo puede encontrar la lista completa de los autores con su información.

Sin embargo, es necesaria la revisión del conocimiento actual para proporcionar un resumen de antecedentes y recomendaciones de tratamiento para pacientes y profesionales, y para resaltar las áreas principales que requieren investigación adicional en trisomía X.

Nombres de la enfermedad/sinónimos

La trisomía X también se conoce comúnmente como:

47,XXX
Triple X, o
Triplo-X

Epidemiología

Descrita originalmente como la “supermujer” en 1959, la trisomía X se produce en aproximadamente 1 de cada 1.000 nacimientos femeninos; sin embargo, se estima que sólo se diagnostica el 10% [6]. En los casos identificados, el diagnóstico se realiza a través de la amniocentesis prenatal o el muestreo de vellosidades coriónicas (CVS), o en el período postnatal a través de un estudio estándar de cariotipo o un análisis cromosómico realizado por hipotonía, retrasos en el desarrollo, rasgos físicos o dificultades cognitivas/conductuales. A pesar de que los cariotipos 47,XXX no mosaicos son los más frecuentes, el mosaicismo se produce en aproximadamente el 10% de los casos y puede presentarse en muchas combinaciones de líneas celulares como 46,XX/47,XXX o 47,XXX/48,XXXX o en combinaciones incluyendo el síndrome de Turner, tales como 45,X/47,XXX o 45,X/46,XX/47,XXX [6].

Descripción clínica

A. Características físicas

Las dismorfologías faciales importantes o las características físicas sorprendentes no se asocian comúnmente con 47,XXX, sin embargo, en algunas personas pueden presentarse hallazgos físicos menores incluyendo pliegues epicánticos, hipertelorismo, hendiduras palpebrales oblicuas hacia arriba, clinodactilia, dedos superpuestos, pie plano y **tórax infundibuliforme**. También pueden presentarse hipotonía e hiperextensibilidad articular [2,7]. En la figura 1 pueden ver fotografías de niñas con trisomía X y en la tabla 1 un resumen de las características físicas y médicas.

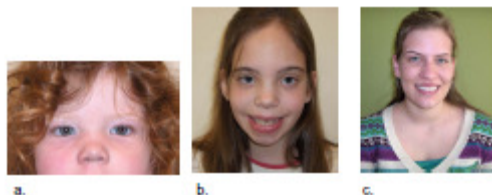


Figura 1 - Rasgos faciales variables en niñas con **trisomía X**. (a) Epicanticos e hipertelorismo en una niña de 2 años de edad, (b) Hipertelorismo en una niña de 9 años de edad, (c) falta de características dismórficas en una mujer de 19 años de edad con trisomía X.

Característica	Frecuencia estimada basándose en los datos disponibles actualmente [10,19,22,33,44]
Estatura alta > 75to. percentil	80-89%
Pliegues epicánticos	32-46%
Clinodactilia	42-65%
Hipotonía en la infancia	55-71%
Malformaciones genitourinarias	5-16%
Trastorno convulsivo	11-15%
Temblor de intención	6-20%
Displasia de cadera congénita	2-12%
Dolor abdominal/estreñimiento	12-45%
Insuficiencia ovárica prematura	desconocida

75to. percentil de estatura o por encima del mismo. Pocos casos se confirmaron por estatura alta [8], y la evaluación actual de la estatura alta en mujeres debe incluir un estudio del cariotipo para evaluar la 47,XXX. También se describieron casos de estatura baja (no relacionados con un mosaicismo 45,X conocido), y un estudio prospectivo identificó un grupo de mujeres 47,XXX con estaturas por debajo del 50mo. percentil [9]. Las proporciones de los segmentos corporales muestran normalmente piernas largas, con una altura baja en posición sentada [10]. Los estudios de edad ósea no mostraron diferencias importantes con

Habitualmente la estatura y el peso al nacer son normales para la edad gestacional, sin embargo, generalmente la estatura aumenta en la primera infancia y para la adolescencia la mayoría de las niñas con 47,XXX están en el las mujeres 46,XX [11]. La circunferencia craneana promedio está por debajo del 50mo. percentil, sin embargo, hay mucha variación entre los individuos. La microcefalia (<5to. percentil) es poco común [12, 13].

B. Características clínicas

A pesar de que la mayoría de los problemas médicos no están presentes en la mayoría de los casos, otros problemas médicos pueden asociarse a la trisomía X. Los más comunes son las anomalías genitourinarias, que van de tener un solo riñón y displasia renal a malformaciones ováricas [14]. También se describieron defectos cardíacos congénitos incluyendo casos de defectos en los tabiques auricular y ventricular, estenosis pulmonar y coartación aórtica [15-17]. Los estudios que describen trastornos

Tabla 1: Características físicas y médicas asociadas con la trisomía X

convulsivos y alteraciones en el electroencefalograma (EEG) en casos de trisomía X varían de 0 a 65% dependiendo de la cohorte estudiada y el medio de determinación, sin embargo, en las cohortes más grandes las convulsiones clínicas están presentes en aproximadamente el 15% de los casos. Los subtipos de convulsiones que fue-

El inicio de la pubertad y el desarrollo sexual son en general normales en la trisomía X, sin embargo, hay casos de disgenesia ovárica o uterina descrita en niñas y adolescentes con trisomía X. La insuficiencia ovárica prematura (POF) es una afección en la cual las funciones ováricas de producción de hormonas y desarrollo de ovocitos (óvulos) se deterioran antes de la edad normal para la menopausia. Hay varios casos informados de mujeres con trisomía X que tienen POF, con hallazgos endocrinos de hipogonadismo hipergonadotrópico. Las edades de estos casos oscilaron entre 19 y 40 años [1, 23, 24]. Aún no se realizaron estudios de prevalencia de la POF en adolescentes o adultos con trisomía X. Un estudio que realizó exámenes genéticos en mujeres con POF detectó trisomía X en el 3% de los casos [25]. En la trisomía X, un gran porcentaje de los casos reportados de POF también se asoció con otras enfermedades autoinmunes [23, 26, 27], incluyendo tiroiditis autoinmune [25].

También se describió la pubertad precoz, aunque no es un hallazgo típico. No se realizaron estudios directos de fertilidad en casos de trisomía X; sin embargo, se describieron muchos informes de embarazos exitosos, y la fertilidad es probablemente normal en la mayoría de los casos a menos que se complique por malformaciones genitourinarias o POF como se describió anteriormente [2]. Hay una significativa necesidad de continuar investigando en esta área dentro de la población con trisomía X.

c. Características psicológicas y evolutivas

Hay una variabilidad importante en las características psicológicas y de desarrollo de niñas y adultos con trisomía X, que van desde una afectación mínima a problemas clínicamente significativos que exigen servicios integrales de intervención. Por consiguiente, es importante la evaluación individual de los problemas psicológicos y del desarrollo, conocidos por asociarse a la trisomía X.

Los bebés y los niños tienen un mayor riesgo de sufrir retrasos tempranos en el desarrollo, especialmente en el desarrollo del habla/lenguaje y en el desarrollo motriz relacionado con la hipotonía. La edad promedio para caminar en forma independiente es 16,2 meses (rango 11-22 meses), y para las primeras palabras es de 18,5 meses (rango de 12-40 meses) [2]. Los estudios prospectivos comparando niñas de 24 meses de edad con trisomía X con hermanas de control mostraron trastornos en el desarrollo del habla y del lenguaje. El lenguaje expresivo puede sufrir más trastornos que el lenguaje receptivo, en algunos pacientes con un patrón descrito como dispraxia del desarrollo. Sin embargo, otros pacientes muestran trastornos tanto en el lenguaje expresivo como en el receptivo [28]. El déficit en el habla y el lenguaje puede continuar desde la infancia hasta la adultez, con niveles más altos de dificultades en el lenguaje incluyendo problemas con el procesamiento del lenguaje, la fluidez verbal, la comprensión del lenguaje y el lenguaje pragmático.

[2, 28, 29].

Los estudios sobre habilidades cognitivas en trisomía X también muestran un amplio rango de habilidades cognitivas, con CI generales que van de 55-115 en varios

estudios [28-34]. Mientras hay claramente muchas mujeres que sufren trisomía X con habilidades cognitivas desde el rango promedio a sobre el promedio, los déficits cognoscitivos y las discapacidades en el aprendizaje son más comunes que en la población general y cuando se compara con las hermanas de control. Las subescalas del CI revelan con mayor frecuencia un déficit en el CI verbal comparado con el CI no verbal/de rendimiento, sin embargo, muchos pacientes con trisomía X tienen déficit cognoscitivo en los dominios verbales y no verbales [3, 29, 32, 35, 36]. Mientras que los déficits cognoscitivos son poco comunes en el rango de la discapacidad intelectual (retraso mental), la discapacidad intelectual es más común que en la población general con el CI general promedio entre 85-90 y aproximadamente 5-10% con discapacidad intelectual [37]. Consultar la figura 2.

También pueden presentarse déficit en las habilidades motrices. Puede comenzar a caminar con retraso, y con frecuencia el bajo tono muscular y la falta de coordinación son clínicamente significativos. Un amplio estudio motriz con niños de 10 años con trisomía X mostró dificultades en la planificación motriz y debilidades generales en las habilidades motrices y coordinación motriz en curso, junto con anomalías en el andar y poca estabilidad en las articulaciones [2, 38].

Los problemas de atención, las deficientes funciones ejecutivas y las habilidades de funcionamiento adaptativo disminuidas también pueden afectar su funcionamiento en el hogar y educativo. Se presenta déficit de atención con hiperactividad (ADHD) en el 25-35% de los casos, con síntomas de falta de atención, distracción y mala organización normalmente más significativa que la hiperactividad [29, 39].

Los problemas de atención, las deficientes funciones ejecutivas y las habilidades de funcionamiento adaptativo disminuidas también pueden afectar su funcionamiento en el hogar y educativo. Se presenta déficit de atención con hiperactividad (ADHD) en el 25-35% de los casos, con síntomas de falta de atención, distracción y mala organización normalmente más significativa que la hiperactividad [29, 39].

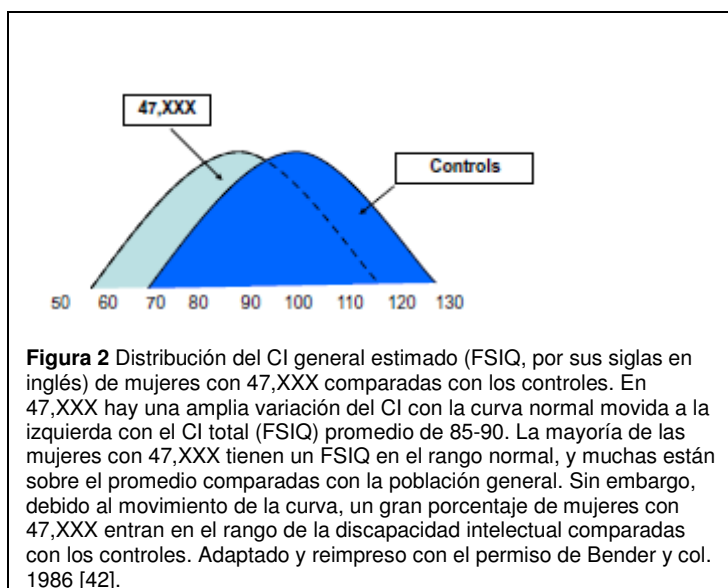


Figura 2 Distribución del CI general estimado (FSIQ, por sus siglas en inglés) de mujeres con 47,XXX comparadas con los controles. En 47,XXX hay una amplia variación del CI con la curva normal movida a la izquierda con el CI total (FSIQ) promedio de 85-90. La mayoría de las mujeres con 47,XXX tienen un FSIQ en el rango normal, y muchas están sobre el promedio comparadas con la población general. Sin embargo, debido al movimiento de la curva, un gran porcentaje de mujeres con 47,XXX entran en el rango de la discapacidad intelectual comparadas con los controles. Adaptado y reimpresso con el permiso de Bender y col. 1986 [42].

No hay mucha investigación sobre los problemas mentales relacionados con la trisomía X, sin embargo, se describieron en estudios previos altos índices de ansiedad, depresión/distimia y trastornos de adaptación [2, 40]. Las preocupaciones sobre ansiedad están principalmente relacionadas con la evitación social, la ansiedad generalizada y la ansiedad por separación, y pueden estar presentes en los primeros años escolares o en la adolescencia. La ansiedad infantil y las debilidades en el lenguaje son una combinación difícil para los niños afectados ya que los ambientes verbalmente demandantes que frecuentemente se hallan en el ambiente escolar pueden exacerbar la estos trastornos en la población con trisomía X. Otter y col. publicaron recientemente una revisión integral de la literatura sobre trisomía X con énfasis en la salud mental [44]. Reiteramos que debe enfatizarse la variabilidad del fenotipo, ya que muchas mujeres con trisomía X tienen

d. Estudios con neuroimágenes

Desde los estudios longitudinales de las décadas de 1970 y 1980 de mujeres con trisomía X a las que se les realizó seguimiento hasta la adultez, hubo pocos estudios enfocados exclusivamente en este trastorno genético. Un estudio con neuroimágenes realizado en Denver el año 2002 en 10 mujeres con trisomía X de la cohorte longitudinal original en Denver (edad promedio 29,1 años) mostraron que los volúmenes cerebrales totales eran significativamente menores comparados con los controles, y también se observó una leve reducción del tamaño de la amígdala [45].

Otro estudio con resonancias magnéticas en 12 mujeres con trisomía X (edad promedio 21,6 años) de una cohorte de nacimiento en el Reino Unido confirmó menores volúmenes cerebrales, y hubo una correlación importante entre menores volúmenes cerebrales y puntajes cognoscitivos más bajos [46]. Este estudio también informó hallazgos de "focos de alta intensidad" (HIS) en la sustancia blanca en el 27% de las mujeres con trisomía X, similares a los observados en otros grupos de aneuploidías de los cromosomas sexuales (XXY y XYY), y en otras poblaciones de aneuploidías de los cromosomas sexuales como 48,XXYY y 49,XXXXY [47, 48]. La significancia o los hallazgos neuropatológicos de estas anomalías en la sustancia blanca aún se desconocen, sin embargo, sugieren que los efectos de la "dosis genética" de los genes de los cromosomas sexuales afecta el desarrollo de la sustancia blanca.

Genética

En las mujeres normales 46,XX, sólo un cromosoma X de cada célula está activo genéticamente y el otro está inactivado por la metilación del ADN y la acumulación de una variante de la histona en el cromosoma [49]. La inactivación del cromosoma X se produce en forma temprana durante la blastogénesis y es controlada por el centro de inactivación del cromosoma X (XIC), que cuenta los cromosomas X presentes y aleatoriamente inactiva todos los cromosomas X menos uno por grupo diploide. El cromosoma X seleccionado aleatoriamente se silencia a sí mismo por expresión de los genes *Xist* y *Tsix*. Sin embargo, segmentos especiales del cromosoma X, conocidos como regiones pseudoautosómicas (PAR1 y PAR2), tiene cromosomas homólogos Y y, por consiguiente, no se inactivan y se mantienen activos genéticamente [50, 51]. Tam-

ansiedad y producir dificultades conductuales. El déficit en el lenguaje también puede afectar el ajuste social de algunos niños cuando tienen dificultades para comunicarse con los compañeros de juego y, en niños mayores y adolescentes cuando la expresión personal está limitada. Puede presentarse inmadurez social relacionada con los compañeros, y esto, junto con trastornos cognoscitivos y de la función ejecutiva, pueden hacer que ciertas niñas con trisomía X sean vulnerables a las presiones sociales de pares y la victimización.

Se describieron otros trastornos de salud mental (incluyendo trastornos de adaptación, del humor y psicóticos) en series y reportes de casos [2, 41-43], y son necesarios estudios integrales que evalúen las características de dificultades cognoscitivas, sociales o emocionales mínimas.

bién escapan a la inactivación del X aproximadamente un 5-10% de genes adicionales del cromosoma X que se encuentran fuera de las regiones PAR. De ese modo, en la trisomía X, se inactivan dos de los tres cromosomas X; sin embargo, los genes de las regiones PAR y otros genes que escapan a la inactivación son expresados de los tres cromosomas X. La hipótesis es que las alteraciones fenotípicas asociadas con la trisomía X se producen por la sobreexpresión de estos genes en el cromosoma X que escapa a la inactivación X [30, 52, 53]. Si bien existe alguna evidencia a través de la micromatriz de sobreexpresión de los genes en el cromosoma X en líneas celulares con cromosomas X supernumerarios [54], no se han identificado genes específicos involucrados en el fenotipo de la trisomía X y otras aneuploidias de los cromosomas sexuales. Una excepción es el gen SHOX, que escapa a la inactivación X y se lo asocia con la estatura baja en el síndrome de Turner y la estatura alta en aneuploidías de cromosomas sexuales supernumerarios [55, 56].

Etiología

La trisomía X se produce por un evento de no disyunción, en el cual los cromosomas X no se separan adecuadamente durante la división celular ya sea durante la gametogénesis (generando un producto de la concepción trisómico) o después de la concepción (conocido como no disyunción postcigótica). Los estudios sobre el origen paterno del cromosoma X adicional de la trisomía X demostraron que del 58 al 63% de los casos derivaron de errores de la meiosis I maternal, del 16 al 17,4% de errores de la meiosis II materna y 18-19,6% de no disyunciones postcigóticas [57, 58].

Al igual que con otras trisomías, se observó que la trisomía X tiene una correlación estadísticamente significativa con la edad materna avanzada, ya que la probabilidad de eventos de no disyunción durante la meiosis aumenta con la mayor edad materna. En un estudio de trisomía X en mosaico (como 45,X/47,XXX) no se demostró una correlación importante dependiente de la edad, lo que sugiere que los casos de mosaicismo pueden ser producidos por un evento postcigótico de no disyunción [59]. Sin embargo, los casos de mosaicismo 46,XX/47,XXX y 45,X/47,XXX también pueden producirse por un "rescate" trisómico postcigótico (pérdida del cromosoma).

Diagnóstico

El estudio del cariotipo en sangre periférica es la prueba más común utilizada para realizar el diagnóstico. La amniocentesis prenatal o el muestreo de vellosidades coriónicas (CVS) también identifican a un porcentaje de pacientes con trisomía X, sin embargo, se recomiendan estudios de confirmación después del nacimiento mediante la técnica FISH para estudiar 50+ células para evaluar un mosaicismo. También es importante identificar mosaicismo en las líneas celulares con un síndrome de Turner (45,X) para determinar las evaluaciones y los tratamientos adecuados necesarios para el síndrome de Turner.

Las manifestaciones físicas y psicológicas de la trisomía X son variables y se deberá considerar realizar un estudio del cariotipo en las mujeres que presentan:

- Retrasos en el desarrollo (habla y/o motriz)
- Hipotonía
- Hipertelorismo/pliegues epicánticos/clinodactilia
- Estatura alta
- Insuficiencia ovárica prematura/insuficiencia ovárica primaria
- Discapacidad del aprendizaje/discapacidad intelectual
- Déficits de atención/déficit de atención con hiperactividad (ADHD)
- Ansiedad, trastornos del humor u otros síntomas psiquiátricos

Diagnóstico diferencial

Los rasgos distintivos del desarrollo y conductuales de la trisomía X pueden ser similares a los observadas en mujeres con síndrome de X frágil. En las mujeres que se sospecha un síndrome de X frágil con una prueba negativa del mismo se deberá realizar un estudio del cariotipo para evaluar la presencia de trisomía X [16].

Los síndromes de tetrasomía X y pentasomía X comparten la mayoría de las características de la trisomía X; sin embargo, normalmente se los asocia a retrasos en el desarrollo, características dismórficas (ausentes en la trisomía X) y malformaciones congénitas más significativas comparadas con la trisomía X [16, 53]. Las mujeres con pentasomía X normalmente presentan baja estatura [56].

Debido a rasgos en el período del nacimiento como hipotonía, hipertelorismo y pliegues epicánticos, en algunos pacientes con trisomía X el diagnóstico se verifica mediante un estudio del cariotipo realizado por la sospecha de trisomía 21 o mosaicismo de trisomía 21. También pueden considerarse otras afecciones genéticas asociadas con la estatura alta dependiendo de la presentación clínica, como el síndrome de Marfan (extremidades largas, hiperextensibilidad), y los síndromes de Sotos y Beckwith-Weidemann (trastornos cognoscitivos).

A las mujeres adolescentes o adultas que presentan POF se les deben realizar análisis para detectar trisomía X, síndrome de Turner y premutación del X frágil, y deben realizar evaluaciones adicionales para identificar posibles causas médica de la POF.

Las mujeres con trisomía X pueden presentar primero un cuadro clínico que lleve a un diagnóstico de un trastorno del neurodesarrollo como un trastorno del habla/lenguaje, discapacidad del aprendizaje, ADHD, trastorno del espectro autista o trastorno de ansiedad o del humor. Las personas con estos diagnósticos deben ser evaluadas médicamente para determinar si se recomiendan pruebas adicionales para detectar trisomía X u otras afecciones médicas.

El diagnóstico diferencial se elimina después de que los resultados de un estudio de cariotipo muestre trisomía X (47,XXX), a menos que haya trastornos importantes (discapacidad intelectual moderada o grave), malformaciones congénitas o problemas médicos no consistentes con el fenotipo de la trisomía X.

En estos casos, se justifican evaluaciones adicionales genéticas y médicas para descartar otros trastornos, ya que estos pueden coexistir con la trisomía X debido a la alta incidencia, 1:1000 nacimientos.

Una línea celular 47,XXX también está presente en el 5-15% de las mujeres con síndrome de Turner. El estudio de cariotipo en mujeres que presentan baja estatura y un fenotipo de síndrome de Turner mostraron hallazgos de 47,XXX no mosaico en linfocitos sanguíneos; sin embargo, las pruebas genéticas de otros tejidos como la biopsia de la piel o células bucales identificaron mosaicismo 45,X [59]. Por consiguiente, a las personas a las que se les detectó trisomía X con un fenotipo de síndrome de Turner se les debe realizar un análisis de un segundo tipo de tejido mediante estudios citogenéticos o mediante la técnica FISH para analizar aún más una posible línea celular 45,X, ya que esto cambia las recomendaciones de tratamiento.

Asesoramiento genético para trisomía X

El asesoramiento genético para casos de diagnóstico prenatal de trisomía X debe tratar las manifestaciones médicas, del desarrollo y psicológicas de la afección, como se describió en este análisis. Como ya se mencionó, hay una variabilidad importante en los retrasos en el desarrollo, las discapacidades de aprendizaje y las características psicológicas en la trisomía X, y aún no es posible predeterminar si una niña presentará alguna o todas estas preocupaciones. Las parejas con un diagnóstico reciente pueden estar impacientes por buscar información en Internet sobre la trisomía X y deben tener cuidado sobre la información excesivamente imprecisa y tendenciosa que pueden encontrar. Las parejas deben ser informadas de la alta frecuencia de la trisomía X (1 caso cada 1000 nacimientos femeninos) y que la mayoría de las mujeres no son diagnosticadas, para ayudarlos a entender y aceptar que su diagnóstico no es un caso aislado con un resultado predeterminado [46]. A algunas parejas les resulta útil hablar con otros padres de niñas con trisomía X (recurso: KS&A [Knowledge, Support & Action], UNIQUE, grupo de soporte Triplo-X) [60-62]. Se les debe informar a las parejas que la trisomía se presenta debido a un evento aleatorio, y que no hay nada que ellos hicieron para causarla o que podrían haber hecho para evitar que ocurriera. Es importante que los padres aprecien el importante rol de otros genes heredados, enfatizando que el pronóstico de la niña está relacionado con su mapa genético completo, así como con el impacto de factores ambientales. Además, un estudio de mujeres con trisomía X de Robinson y col. demostró que las mujeres diagnosticadas en el período prenatal tuvieron mejores resultados educativos y en el desarrollo, y una relación más normal con compañeros en comparación con mujeres diagnosticadas en el período postnatal [63]. Sin embargo, este estudio puede ser parcial ya que se basó en una muestra pequeña de pacientes y no controló varias influencias ambientales, como las socioeconómicas y el apoyo familiar.

Se les debe informar a las parejas que la tasa de supervivencia del feto es buena, con una supervivencia a término del 99% luego del diagnóstico posterior a la amniocentesis

[64, 65]. Realizar un estudio de cariotipo a los padres de una niña con 47,XXX no es una práctica de rutina ya que se estima que el riesgo de recurrencia es <1% [66-68]. Al igual que otras aneuploidías, se comprobó un efecto importante de la edad materna, con un mayor riesgo específico de trisomía X de 1 caso por cada 2500 nacimientos vivos a una edad materna de 33 a 1 caso cada 450 nacimientos vivos a una edad materna de 43 años [69]. Los estudios que informaron una interrupción del embarazo después de un diagnóstico prenatal varían de acuerdo al lugar del estudio, pero los informes más recientes de EE.UU. y Francia tienen un rango del 25-40% [70,71]. Estas tasas son menores comparadas con otras aneuploidías de cromosomas sexuales debido a la falta de asociación con infertilidad y otros problemas médicos graves, y a la amplia variabilidad fenotípica. Para las parejas que escogen continuar un embarazo afectado, se recomienda que el asesor genético ayude a la familia a identificar recursos comunitarios para evaluaciones del desarrollo y servicios de intervención temprana debido al alto riesgo de retrasos en el desarrollo, como se mencionó en este análisis. También se recomienda un seguimiento postnatal del cariotipo debido al mosaicismo en aproximadamente al 10% de los casos y el impacto potencial para el manejo médico y del desarrollo de la niña [6].

Cuando se habla sobre el diagnóstico con la niña, es importante utilizar terminología sencilla y adecuada para la edad. A las niñas jóvenes se les debe dar información simple, adecuada para la edad en forma periódica para permitirles crecer, asumir y ajustarse a la información con el transcurso del tiempo. Con una niña pequeña, es importante disipar los miedos de que el trastorno sea mortal o contagioso, y explicar que no es culpa de sus padres. Las conversaciones con adolescentes y adultos jóvenes deben ser directas y sin omitir información. Los términos "sexo" o "cromosomas sexuales" deben utilizarse con precaución, ya que los niños y los adolescentes pueden confundir el diagnóstico con su sexualidad y malinterpretar el diagnóstico pensando que tienen una "anomalía sexual". La comunicación debe ser abierta y las preguntas contestarse de manera directa. Si los padres no se sienten bien informados o preparados para contestar preguntas, se recomienda buscar asesoramiento de profesionales, como médicos o asesores genéticos.

Adicionalmente, el asesoramiento genético de los pacientes adultos debe incluir temas reproductivos potenciales, específicamente la POF y el riesgo de transmisión.

Si bien la fertilidad en mujeres con trisomía X se considera en general normal, hay un mayor riesgo de sufrir POF como se indicó en este análisis, lo que puede ser importante de considerar en la planificación familiar. Más aún, se les debe decir a las pacientes que la transmisión de una aneuploidía X (cromosomas X adicionales o faltantes) en las mujeres con trisomía X es poco común, si bien existen casos informados [68]. A pesar de que algunos informes apoyan un aumento del riesgo <5% de hijos con anomalías cromosómicas [3, 72], las cifras más recientes apoyan la idea de que aumento <1% es más preciso. Es importante destacar que este riesgo está presente independientemente del riesgo por la edad materna. Este riesgo de transmisión se aplica sólo a las mujeres con 47,XXX no mosaico, ya que el mosaicismo puede aumentar el riesgo de una aneuploidía X y los resultados potenciales.[3,72,73]

Evaluación y tratamiento

Las recomendaciones sobre evaluación y tratamiento dependen de la edad de la paciente y la gravedad del fenotipo, sin embargo, todas las personas deben realizar una historia clínica y un examen físico con énfasis en las características que exigen monitoreo e intervención como se indica en esta revisión. Las bebas y las niñas con trisomía X deben someterse a una evaluación de las características médicas y psicológicas del trastorno. En las bebas y las niñas pequeñas se deberá realizar una ecografía renal y una evaluación cardíaca. El estreñimiento debe ser tratado cuando sea oportuno.

La historia clínica debe incluir preguntas con relación a ausencias o movimientos atípicos, ya que las mujeres con trisomía X puede sufrir trastorno convulsivo y anomalías en el electroencefalograma (EEG) y puede presentarse con ausencia de convulsiones o convulsiones parciales. En estos casos, se deberán realizar estudios encefalográficos para descartar una posible actividad convulsiva.

Las mujeres adolescentes y adultas que tienen una menarquia tardía, irregularidades menstruales o problemas de fertilidad deben ser evaluadas por un endocrinólogo o un ginecólogo para detectar anomalías hormonales que señalen una insuficiencia ovárica que podría asociarse a la trisomía X.

Es importante una evaluación integral del desarrollo en el caso de las bebas y las niñas pequeñas con diagnóstico reciente, y en las lactantes de 6 a 12 meses de edad que se les diagnosticó la anomalía durante el período prenatal. Estas evaluaciones deben incluir un énfasis especial en el lenguaje, la motricidad y el desarrollo social.

Deben considerarse la estimulación temprana del desarrollo, los servicios de logopedia, ergoterapia y/o fisioterapia, especialmente si los resultados de la evaluación muestran puntajes dentro del rango retrasado o fronterizo. Para niños en edad escolar y adolescentes, es importante realizar una evaluación multidisciplinaria, incluyendo una evaluación con un psicólogo infantil (para detectar discapacidades de aprendizaje, problemas sociales y emocionales, y evaluar el funcionamiento adaptativo), así como evaluaciones del habla/lenguaje y evaluaciones de ergoterapia, para identificar fortalezas y debilidades, y para ayudar a desarrollar soportes educativos e intervenciones conductuales. Los problemas comunes incluyen discapacidades de aprendizaje, trastornos del habla y del lenguaje (incluyendo apraxia del habla), trastorno por déficit de atención con hiperactividad con síntomas predominantes de falta de atención, disfunción ejecutiva, trastornos de ansiedad, dificultades sociales, y se deberán considerar y tratar otros problemas de salud mental si resultan problemáticos. Es importante que las mujeres con trisomía X que tengan asociada ADHD, ansiedad y otros problemas mentales realicen una consulta con un pediatra del desarrollo, un psiquiatra o un neurólogo para hablar sobre posibles tratamientos para el comportamiento y/o con medicamentos. Para las mujeres con trisomía X que tengan estas afecciones, los tratamientos con medicamentos son los mismos que para el resto de las personas, sin embargo, se recomiendan dosis iniciales bajas debido al compromiso neurológico y del desarrollo más complejo en los casos de trisomía X.

Es importante que los evaluadores reconozcan que los síntomas conductuales relacionados con discapacidades de aprendizaje, ADHD, déficit en la comprensión del lenguaje y ansiedad pueden tener una superposición importante, y por consiguiente la consideración y el tratamiento

de todas las morbilidades asociadas son importantes en el desarrollo de un plan de tratamiento. El asesoramiento y la terapia psicológica, si es necesaria, pueden ser efectivos como parte del plan de tratamiento, sin embargo, es posible que sea necesario modificarlas basándose en las habilidades cognoscitivas y de lenguaje receptivo-expresivo de la paciente. Si se presentan, las preocupaciones por el desarrollo y los problemas educativos deben tratarse agresivamente en lugar de utilizar un enfoque de "esperar y ver", ya que es improbable que mejoren o "recuperen" sin intervenciones dirigidas, y retrasar el tratamiento producirá resultados más pobres.

Es importante la evaluación y la documentación del funcionamiento adaptativo (habilidades para la vida) en dominios que incluyen el cuidado de uno mismo, la comunicación, el social, uso comunitario, seguridad e independencia para identificar fortalezas y debilidades en estas áreas. Un subgrupo de mujeres con trisomía X tiene habilidades cognoscitivas fronterizas o discapacidades de aprendizaje con funcionamiento adaptativo en el rango de la discapacidad, y en este grupo es importante la evaluación del funcionamiento adaptativo para dar apoyo a la necesidad de servicios comunitarios y apoyos a la discapacidad durante la adultez.

Apoyo familiar

El apoyo familiar puede ser una parte muy importante del tratamiento, especialmente para las familias de mujeres con las características médicas y psicológicas más graves de la trisomía X. Las organizaciones de apoyo incluyen KS&A en los EE.UU., UNIQUE en Europa, y Triplo-X un grupo de apoyo en Internet que ayuda internacionalmente a las familias [60-62]. También se debe alentar a las familias de niñas y adolescentes con trisomía X y retrasos en el desarrollo o problemas de salud mental asociados a buscar grupos de apoyo cercanos a su domicilio para discapacidades del desarrollo generales o problemas de salud mental ya que estas organizaciones tienen acceso a recursos en la zona para la familia.

Pronóstico

El pronóstico de la trisomía X es variable, con algunas personas desempeñándose extremadamente bien con manifestaciones mínimas del trastorno, y otras con un compromiso psicológico y cognoscitivo más importante, como se describió previamente.

Se detectó que los desenlaces de las pacientes que recibieron su diagnóstico durante el período prenatal son mejores que en las descritas en los estudios prospectivos (cohortes de nacimiento) y que en aquellas de informes de casos de mujeres identificadas después del nacimiento, detectadas debido a retrasos en el desarrollo [64]. Las mujeres con mosaicismo 46,XX / 47,XXX también tienen mejores resultados comparadas con aquellas con 47,XXX 100% [37].

Cuestiones no resueltas

Hay muchas cuestiones no resueltas en la trisomía X, ya que este trastorno genético recibió muy poca atención de los científicos y los clínicos desde que finalizaron los estudios prospectivos, descriptivos de las décadas de 1970 y 1980. Es necesario seguir investigando sobre la fisiopatología y el mecanismo genético involucrado en los problemas médicos asociados (como las convulsiones y la POF). La dilucidación de los genes específicos, las vías genéticas y los mecanismos genéticos involucrados en el fenotipo

y la variabilidad fenotípica ayudará en el futuro a entender la fisiopatología, mejorar el asesoramiento genético y, tal vez, conducir a tratamientos específicos. También son necesarios estudios clínicos para caracterizar mejor los rasgos psicológicos y los trastornos del desarrollo neurológico, y para estudiar intervenciones específicas para los retrasos del desarrollo, las discapacidades de aprendizaje y los problemas psiquiátricos en esta población, para guiar a los padres, educadores y profesionales de la salud mental.

Lista de abreviaturas

POF: insuficiencia ovárica prematura; CI: cociente intelectual; FSIQ: cociente intelectual general; VIQ: CI verbal; PIQ: CI de rendimiento; ADHD: trastorno por déficit de atención con hiperactividad; EEG: electroencefalograma; CVS: muestreo de vellosidades coriónicas.

Consentimiento

Se obtuvo un consentimiento escrito informado de los pacientes para la publicación y el uso de las imágenes incluidas. Una copia del consentimiento escrito está disponible para revisión del Editor en jefe de esta revista.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribución de los autores

NT contribuyó con los datos médicos y psicológicos, las recomendaciones de tratamiento, editó y revisó el manuscrito. SH proporcionó información de genética, etiología y asesoramiento genético y revisó el manuscrito. AS realizó el análisis de los textos científicos y contribuyó con la descripción médica y el diagnóstico diferencial. RW contribuyó con la revisión de las características psicológicas y las recomendaciones. LW inició la revisión, desarrolló el esquema del manuscrito con referencias. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Reconocimientos

Queremos dar nuestro reconocimiento a KS&A, al Departamento de pediatría y IDDRC de la Universidad de Colorado en Denver, y el programa de LRP de los INS (NT) por apoyar el tiempo de los autores para la preparación del manuscrito.

Le agradecemos al servicio de fotografías de The Children's Hospital por su entusiasmo y fotografías de los pacientes.

Detalles de los autores

¹ Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad de Colorado en Denver, 13123 East 16th Ave, Aurora, Colorado, 80045, EE.UU., ² Unidad de Desarrollo Infantil, The Children's Hospital, 13123 East 16th Ave B140, Aurora, Colorado, 80045, EE.UU. y ³ Servicios Psiquiátricos y Conductuales, Montefiore Medical Center, 111 East 210th Street, Bronx, New York, 10467, EE.UU.

Recibido: 9 de junio de 2009 Aceptado: 11 de mayo de 2010

Publicado: 11 de mayo de 2010

Referencias

1. Jacobs P, Baikie A, Brown W, Macgregor T, Maclean N, Harnden D: Evidence for the existence of the human "superfemale". *Lancet* 1959;423-425.
2. Linden MG, Bender BG, Harmon RJ, Mrazek DA, Robinson A: 47,XXX: what is the prognosis? *Pediatrics* 1988, 82(4):619-30.
3. Ratcliffe S: Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1999, 80(2):192-5.
4. Robinson A, Bender B, Borelli J, Winter J: Sex chromosome aneuploidy, prospective and longitudinal studies. Editado por: Ratcliffe S, Paul N. Liss: New York; 1986:23-71.
5. Rovet J, Netley C, Bailey J, Keenan M, Stewart D: Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy: a longitudinal perspective. *Am J Med Genet* 1995, 60(5):356-63.
6. Nielsen J: Sex Chromosome Abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990, 26(4):209-23.
7. Ratcliffe SG: Longitudinal growth studies on children with sex chromosome abnormalities. *Prog Clin Biol Res* 1985, 200:301-9.
8. Liebbezeit BU, Rohrer TR, Singer H, Doerr HG: Tall stature as presenting symptom in a girl with triple X syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003, 16(2):233-5.

9. Ratcliffe S, Butler G, Jones M: Edinburgh study of growth and development of children with sex chromosome abnormalities. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990, 26(4):1-44.
10. Ratcliffe SG, Pan H, McKie M: The growth of XXX females: population-based studies. *Ann Hum Biol* 1994, 21(1):57-66.
11. Webber ML, Puck MH, Maresh MM, Goad WB, Robinson A: Short communication: skeletal maturation of children with sex chromosome abnormalities. *Pediatr Res* 1982, 16(5):343-6.
12. Ratcliffe SG, Masera N, Pan H, McKie M: Head circumference and IQ of children with sex chromosome abnormalities. *Dev Med Child Neurol* 1994, 36(6):533-44.
13. 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(1):261-6.
14. Lin HJ, Ndiforchu F, Patell S: Extrophy of the cloaca in a 47,XXX child: review of genitourinary malformations in triple-X patients. *Am J Med Genet* 1993, 45(6):761-3.
15. Murrain L, Shanske A: Abstract: Triple X Syndrome Accompanied by Aortic Coarctation. *American College of Medical Genetics Annual Meeting, Phoenix, Arizona* 2008.
16. Hagerman RJ: *Neurodevelopmental Disorders: Diagnosis and Treatment*. New York: Oxford University Press; 1999.
17. Chudley AE, Stoeber GP, Greenberg CR: Intrauterine growth retardation and minor anomalies in 47,XXX children. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990, 26(4):267-72.
18. Grosso S, Farnetani MA, Di Bartolo RM, Berardi R, Pucci L, Mostardini R, Anichini C, Bartalini G, Galimberti D, Morgese G, Balestri P: Electroencephalographic and epileptic patterns in X chromosome anomalies. *J Clin Neurophysiol* 2004, 21(4):249-53.
19. Tartaglia N: Medical Problems and Follow-up in Trisomy X Syndrome. *KS&A Scientific Advisory Committee Conference. Los Angeles* 2009.
20. Roubertie A, Humbertclaude V, Leydet J, Lefort G, Echenne B: Partial epilepsy and 47,XXX karyotype: report of four cases. *Pediatr Neurol* 2006, 35(1):69-74.
21. Olanders S, Sellden U: Electroencephalographic Investigation. In *Females with Supernumerary X Chromosomes: A Study of 39 Psychiatric Cases* Edited by: Olanders S. University of Goteborg: Goteborg, Sweden; 1975:77-85.
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(4):225-8.
23. Villanueva AL, Rebar RW: Triple-X syndrome and premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1983, 62(3 Suppl):70s-73s.
24. Tunghaisal S, Jinorose U: True 47,XXX in a patient with premature ovarian failure: the first reported case in Thailand. *J Med Assoc Thai* 1992, 75(11):661-5.
25. 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(4):1052-4.
26. Michalak DP, Zacur HA, Rock JA, Woodruff JD: Autoimmunity in a patient with 47,XXX karyotype. *Obstet Gynecol* 1983, 62(5):667-9.
27. Holland CM: 47,XXX in an adolescent with premature ovarian failure and autoimmune disease. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001, 14(2):77-80.
28. 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(2):262-7.
29. Pennington B, Puck M, Robinson A: Language and cognitive development in 47,XXX females followed since birth. *Behav Genet* 1980, 10(1):31-41.
30. Geschwind DH, Boone KB, Miller BL, Swerdloff RS: Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000, 6(2):107-16.
31. Pennington BF, Smith SD: Genetic influences on learning disabilities and speech and language disorders. *Child Dev* 1983, 54(2):369-87.
32. Pennington BF, Bender B, Puck M, Salbenblatt J, Robinson A: Learning disabilities in children with sex chromosome anomalies. *Child Dev* 1982, 53(5):1182-92.
33. 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(1):203-41.
34. Bender BG, Linden MG, Harmon RJ: Life adaptation in 35 adults with sex chromosome abnormalities. *Genet Med* 2001, 3(3):187-91.
35. Bender BG, Linden MG, Robinson A: Verbal and spatial processing efficiency in 32 children with sex chromosome abnormalities. *Pediatr Res* 1989, 25(6):577-9.
36. Netley CT: Summary overview of behavioural development in individuals with neonatally identified X and Y aneuploidy. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1986, 22(3):293-306.
37. Bender B, Puck M, Salbenblatt J, Robinson A: Cognitive development of children with sex chromosome abnormalities. Edited by: Smith S. San Diego: College Hill Press; 1986:175-201.
38. Salbenblatt JA, Meyers DC, Bender BG, Linden MG, Robinson A: Gross and fine motor development in 45,X and 47,XXX girls. *Pediatrics* 1989, 84(4):678-82.
39. Hook EB: Chromosome abnormalities and spontaneous fetal death following amniocentesis: further data and associations with maternal age. *Am J Hum Genet* 1983, 35(1):110-6.
39. Bender BG, Linden MG, Robinson A: Neuropsychological impairment in 42 adolescents with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 1993, 48(3):169-73.
40. Bender B, Harmon RJ, Linden MG, Robinson A: Psychosocial Adaptation in 39 Adolescents with Sex Chromosome Abnormalities. *Pediatrics* 1995, 96:302-308.
41. DeLisi LE, Friedrich U, Wahlstrom J, Boccio-Smith A, Forsman A, Eklund K, Crow TJ: Schizophrenia and sex chromosome anomalies. *Schizophr Bull* 1994, 20(3):495-505.
42. Woodhouse W, Holland A, McLean G, Reveley A: The association between Triple X and psychosis. *Br J Psychiatry* 1992, 160:554-557.
43. Kusumi Y, Prange AJ: Triple mosaicism of X-chromosomes with bipolar affective psychosis. *Dis Nerv Syst* 1973, 34(2):94-7.
44. Otter M, Schrandner-Stumpel CT, Curfs LM: Triple X syndrome: a review of the literature. *Eur J Hum Genet* 2009 2010, 18(3):265-71.
45. 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(1):93-8.
46. 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(5):628-32.
47. Hoffman TL, Vossough A, Ficioglu C, Visootsak J: Brain magnetic resonance imaging findings in 49,XXXXY syndrome. *Pediatr Neurol* 2008, 38(6):450-3.
48. Tartaglia N, Davis S, Hench A, Nimishakavi S, Beauregard R, Reynolds A, Fenton L, Albrecht L, Ross JL, Visootsak J, Hansen R, Hagerman RJ: A New Look at XYY Syndrome: Medical and Psychological Features. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2008, 146A(12):1509-22.
49. Ng K, Pullirsch D, Leeb M, Wutz A: Xist and the order of silencing. *EMBO Rep* 2007, 8(1):34-9.
50. Vogt P, Affara N, Davey P, Hammer M, Jobling M, Lau Y, Mitchell M, Schempp W, Tyler-Smith C, Williams G, et al.: Report of the third international workshop on Y chromosome mapping. *Cytogenet Cell Genet* 1997, 79:1-20.
51. Cooke HJ, Smith BA: Variability at the telomeres of the human X/Y pseudoautosomal region. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986, 51(Pt 1):213-9.
52. Rappold GA: The pseudoautosomal regions of the human sex chromosomes. *Hum Genet* 1993, 92(4):315-24.
53. Linden MG, Bender BG, Robinson A: Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics* 1995, 96(4 Pt 1):672-82.
54. Sudbrak R, Wiczorek G, Nuber UA, Mann W, Kirchner R, Erdogan F, Brown CJ, Wohrle D, Sterk P, Kalscheuer VM, Berger W, Lehrach H, Ropers HH: X chromosome-specific cDNA arrays: identification of genes that escape from X-inactivation and other applications. *Hum Mol Genet* 2001, 10(1):77-83.
55. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Muroya K, Binder G, Kirsch S, Winkelmann M, Nordsiek G, Heinrich U, Breuning MH, Ranke MB, Rosenthal A, Ogata T, Rappold GA: Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997, 16(1):54-63.
56. Ottesen A, Aksglaede L, Garn I, Tartaglia N, Tassone F, Gravholt C, Bojesen A, Sorensen K, Jorgensen N, Rajpert-De Meyts E, Gerdes T, Lind AM, Kjaergaard S, Juul A: Increased number of sex chromosomes affects height in a non-linear fashion. *Am J Med Genet A* 2010, 152(5):1206-1212.
57. Hassold TJ, Hall H, Hunt P: The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet* 2007, 16(Spec No 2):R203-208.
58. Hall H, Hunt P, Hassold T: Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. *Curr Opin Genet Dev* 2006, 16(3):323-9.
59. Wallerstein R, Musen E, McCarrier J, Aisenberg J, Chartoff A, Hutcheon RG, Tepperberg J, Pappenhausen P, Griffin S: Turner syndrome phenotype with 47,XXX karyotype: further investigation warranted? *Am J Med Genet A* 2004, 125A(1):106-7.
60. KS&A: Knowledge, Support & Action. [<http://www.genetic.org>].
61. Clements H: Triplo-X Support Group. [<http://www.triplo-x.org>].
62. helenclements@hotmail.com
63. UNIQUE: Rare Chromosomal Disorder Support Group. [<http://www.rarechromo.org>].
64. Sybert VP: Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome. *J Med Genet* 2002, 39(3):217-20.
65. Robinson A, Bender BG, Linden MG: Prognosis of prenatally diagnosed children with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet* 1992, 44(3):365-8.
66. Linden MG, Bender BG: Fifty-one prenatally diagnosed children and adolescents with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 2002, 110(1):11-8.
67. Meschede D, Horst J: Sex chromosomal anomalies in pregnancies conceived through intracytoplasmic sperm injection: a case for genetic counselling. *Hum Reprod* 1997, 12(6):1125-7.
69. Hook E: Chromosome abnormalities: prevalence, risks and recurrence. In *Prenatal Diagnosis and Screening* Churchill Livingstone: Edinburgh;

1992:351-392.

70. Gardner RJMSG: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. In *Oxford Monographs on Medical Genetics* Oxford University Press: New York; 2004:206.

71. Brun JL, Gangbo F, Wen ZQ, Galant K, Taine L, Maugey-Laulom B, Roux D, Mangione R, Horovitz J, Saura R: Prenatal diagnosis and management of sex chromosome aneuploidy: a report on 98 cases. *Prenat Diagn* 2004, 24(3):213-8.

72. Shaffer BL, Caughey AB, Norton ME: Variation in the decision to terminate pregnancy in the setting of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2006, 26(8):667-71.

73. Neri G: A possible explanation for the low incidence of gonosomal aneuploidy among the offspring of triplo-X individuals. *Am J Med Genet* 1984, 18(2):357-64.

74. Dewhurst J: Fertility in 47,XXX and 45,X patients. *J Med Genet* 1978, 15(2):132-5.

doi: 10.1186/1750-1172-5-8

Mencione este artículo como: Tartaglia *et al.*,

A review of trisomy X (47,XXX) *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:8