

SÍNDROME DO TRIPLO X: AS COMPLICAÇÕES DECORRENTES DA DOENÇAS À LUZ DA REVISÃO DE LITERATURA, NO PERÍODO DE 2010-2019

Lucas Pimentel do Canto

Graduando do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) –
Unidade Bom Jesus do Itabapoana. Email: lupimentel15@gmail.com

Lucas Rangel de Almeida Sousa

Graduando do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) –
Unidade Bom Jesus do Itabapoana. Email: lucasrangel1407@icloud.com;

Lívia Mattos Martins

Professora Orientadora do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos
(FAMESC), Bom Jesus do Itabapoana, RJ. Email: liviammartins@gmail.com;

Tauã Lima Verdan Rangel

Professor Orientador do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos
(FAMESC), Bom Jesus do Itabapoana, RJ. Email: taua_verdan2@hotmail.com.

RESUMO

A Síndrome do Triplo X é uma aneuploidia cromossômica, ainda que não muito rara, na proporção de 1 a cada 1000 mulheres nascidas, pouco diagnosticada. Dessa forma, muitas meninas são portadoras da condição de Trissomia X, com redução das capacidades cognitivas, intelectuais e comportamentais. Sem o diagnóstico e o tratamento adequados, as portadoras da condição de 47, XXX tornam-se sujeitas a dificuldades de relacionamento e problemas sociais e comportamentais. Além disso, existem poucos estudos em língua portuguesa do Brasil sobre o tema. Os artigos que tratam com a Síndrome do Triplo X encontram-se, em sua maior parte, em língua inglesa e há a presença recorrente dos meus autores a cerca dos trabalhos publicados sobre o tema abordado. Dessa maneira, o trabalho presente revela sua importância diante da escassez de estudos sobre o tema, principalmente em português, e da vulnerabilidade das portadoras do Triplo X. O presente trabalho, com isso, apresenta o modelo de Artigo Científico. Trata sobre a Síndrome do Triplo X, anomalia ligada ao gênero que altera a carga cromossômica, 47, XXX, que tem como objetivo apresentar as complicações clínicas decorrentes da doença, uma vez que há pouco artigos com relação ao tema. Expõe dados e informações sobre os tópicos que circundam a temática, no recorte

temporal entre 2010 e 2019. A metodologia empregada para o desenvolvimento foi a dedutiva, por meio da revisão de literatura, segundo o conteúdo de artigos científicos publicados em revistas disponíveis para o acesso. Notou-se que a presença de características extraordinárias não está presente na Trissomia X, ainda que algumas isoladas possam aparecer. As complicações mais recorrentes estavam ligadas aos problemas cognitivo e comportamental. A elevada incidência de doenças autoimunes, em mulheres 47, XXX, foi maximizado com a presença do cromossomo x extra. Concluiu-se, assim, que as compleições cognitivas decorrentes da Trissomia X estavam ligadas a anormalidades no cérebro.

Palavras-chave: Trissomia X; 47, XXX; Aneuploidia Cromossômica.

ABSTRACT

Triple X syndrome is a chromosomal aneuploidy, although not very rare, in the proportion of 1 out of every 1,000 born women, poorly diagnosed. Thus, many girls have the condition of Trisomy X, with reduced cognitive, intellectual and behavioral abilities. Without proper diagnosis and treatment, those with 47, XXX become subject to relationship difficulties and social and behavioral problems. In addition, there are few studies in Brazilian Portuguese on the subject. The articles dealing with Triple X Syndrome are mostly in English and there is a recurring presence of my authors about the published papers on the topic. Thus, the present work reveals its importance in view of the scarcity of studies on the subject, mainly in Portuguese, and the vulnerability of Triple X carriers. This paper presents the model of Scientific Article. It deals with the Triple X Syndrome, an anomaly related to gender that alters the chromosomal load, 47, XXX, which aims to present the clinical complications resulting from the disease, since there are few articles on the subject. It exposes data and information on the topics surrounding the theme, in the time frame between 2010 and 2019. The methodology used for development was the deductive, through literature review, according to the content of scientific articles published in journals available for access. It was noted that the presence of extraordinary characteristics is not present in Trisomy X, although some isolates may appear. The most recurrent complications were linked to cognitive and behavioral problems. The high incidence of autoimmune diseases in women 47, XXX was maximized with the presence of the extra x chromosome. Thus, it was concluded that cognitive complexions resulting from Trisomy X were linked to abnormalities in the brain.

Keywords: Trisomy X; 47, XXX; Chromosomal Aneuploidy.

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A Síndrome do Triplo X, aneuploidia dos cromossomos sexuais (SCA), com fenótipo variável, devido a presença de um cromossomo X extra (47,XXX), é uma anormalidade relativamente comum, na proporção de 1 em 1.000 mulheres nascidas (TARTAGLIA *et all*,

2010; TARTAGLIA *et al*, 2012). Apesar da elevada proporção, em relação as outras doenças cromossômicas, a Síndrome do Triplo X é pouco diagnosticada, devido as características físicas pouco extraordinárias (LENROOT *et al*, 2014).

A Trissomia X, igualmente, é decorrente de um evento de não disjunção, em que os cromossomos X não são separados de forma adequada, durante a divisão celular da gametogênese ou até mesmo após a formação do zigoto. Como consequência, é gerado o conceito trissômico (TARTAGLIA *et al*, 2010). Estudos, da mesma forma, revelam que entre 58 e 63% dos casos de Trissomia X são resultantes de erros na meiose I materna, entre 16 e 17,4% por erros na meiose II e entre 18-19,6% após a formação do zigoto. Além disso, a Trissomia X está ligada, estatisticamente, com o avanço da idade materna, devido ao aumento das chances de ocorrerem erros na disjunção gamética (TARTAGLIA *et al*, 2010).

Vale destacar que após a descrição da Síndrome de Down (trissomia 21), Síndrome de Klinefelter (47, XXY) e Síndrome de Turner (XO), o primeiro caso de Síndrome do Triplo X só foi publicado em 1959. Em divergência com as Síndromes de Down, Klinefelter e Turner, não haviam relatos clínicos da Trissomia X, até que a técnica de cariotipagem estivesse disponível (OTTER *et al*, 2010).

Diante disso, Van Rijn *et al* (2018), Van Rijn *et al* (2015), Tartaglia *et al* (2012), Wilson *et al* 2019, Lenroot *et al* (2014) e Liu *et al* (2015) elaboraram estudos que relacionam a condição 47,XXX com o estresse na primeira infância, disfunção executiva, TDAH, autismo, estrutura cerebral e doenças autoimunes, respectivamente. Com isso, foram encontrados resultados que relacionam a presença do cromossomo X extra com a presença de características anormais. Dessa maneira, o objetivo do presente foi analisar e apresentar os resultados de pesquisa dos autores já citados, com o intuito de demonstrar as complicações clínicas decorrentes da presença de cromossomo X extra nas mulheres.

METODOLOGIA

O método utilizado para elaboração desse trabalho foi o dedutivo, por meio da leitura de revisão de artigos científicos, no recorte temporal de 2010 a 2019. Foram expostos os resultados encontrados pelos autores referentes a Síndrome do Triplo X, com complicações clínicas. Os artigos foram encontrados na plataforma do Google Acadêmico, que direcionou os resultados da pesquisa, segundo os descritores, para as respectivas revistas de publicação de cada trabalho. As palavras-chave para realizar a pesquisa foram: Trissomia X; 47, XXX; Aneuploidia Cromossômica.

Como método de pesquisa, os artigos foram selecionados de acordo com a questão norteadora: complicações clínicas da Trissomia X. Após isso, os artigos foram lidos e, no total, foram utilizados 12 artigos para elaboração do trabalho. Além disso, também foi usado, diretamente, a plataforma PubMed, para adquirir acesso aos seguintes artigos: Tartaglia *et al* (2012), Lenroot *et al* (2014) e Wilson *et al* (2019).

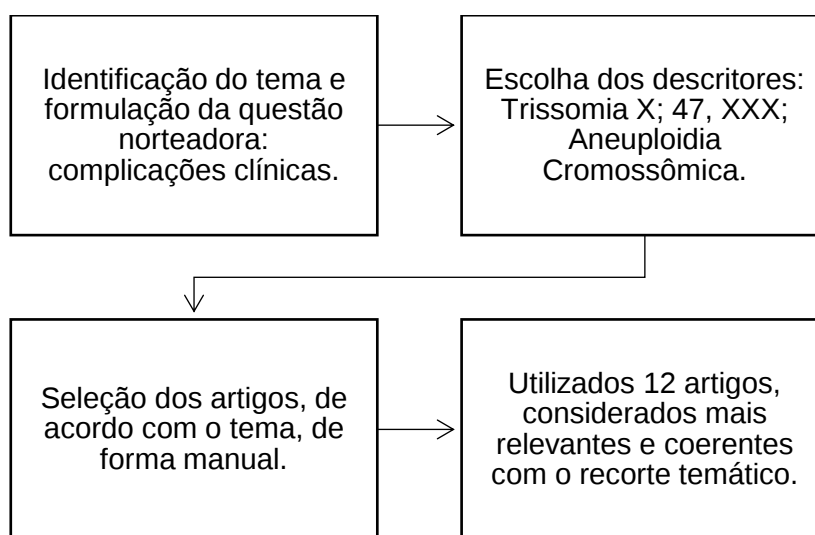


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos para Revisão de Literatura.

Fonte: Organização própria, 2019.

CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DO TRIPLO X

A Síndrome do Triplo X não é uma condição muito rara, com uma incidência de 1 para 1000 nascimentos do sexo feminino. Ainda assim, grande parte dos casos não são diagnosticados. A síndrome é uma anormalidade cromossômica sexual (SCA) (OTTER *et al*, 2010). Igualmente, a Trissomia X é resultante de um erro na disjunção durante a meiose do gameta sexual. Ainda assim, a não disjunção após a formação do zigoto pode ocorrer em aproximadamente 20% dos casos (TARTAGLIA *et al*, 2010). Após os nascimentos, meninas 47, XXX apresentam peso médio baixo e menor perímetro cefálico, embora tenham crescimento mais rápido até a puberdade. Além disso, anormalidades na eletroencefalografia são recorrentes (EEG) (OTTER *et al*, 2010).

Além disso, muitas mulheres acometidas pela síndrome do Triplo X demonstram dificuldades de coordenação motora. Já nas mulheres adultas, insuficiência ovariana é mais recorrente do que quando comparado a mulheres normais. Vale salientar que a mulher com

Trissomia X apresentam desenvolvimento diferente de pessoas normais, com atrasados no desenvolvimento cognitivo e menor perímetro encefálico. Para tanto, a Tabela 1 apresenta o desenvolvimento das portadoras da Síndrome do Triplo X, organizado em faixas etárias diferentes. É importante destacar, dessa forma, a presença constante de problemas sociais e comportamentais das meninas acometidas da condição 47, XXX, como está demonstrado na Tabela 1 (OTTER *et al*, 2010).

Tabela 1. Crescimento e desenvolvimento de portadoras da Síndrome do Triplo X.

	Menores de 6 anos	Em idade escolar	Adolescente	Jovens e adultos
Crescimento Físico	Peso médio de 400-500 gramas menor, com redução do perímetro da cabeça.	Crescimento acelerado entre 4 e 8 anos. Comprimento das pernas significativamente maior. Ganho de peso desproporcional à altura.	As diferenças entre portadoras e não portadoras do Triplo X tendem a diminuir nessa faixa etária.	Sem dados.
Desenvolvimento motor	Marcos do desenvolvimento alterados.	Deficiência integrativa sensório-motora-visual.	O desenvolvimento motor é menor quando comparado com mulheres normais.	Problemas de coordenação.
Desenvolvimento intelectual.		QI reduzido.	QI reduzido.	As investigações de QI em adultas com Triplo X está na faixa de medida normal.
Desenvolvimento de linguagem.	Em 50% dos casos a linguagem atrasou.	Dificuldade na fala em 75% dos casos.	As dificuldades de linguagem interferem no desenvolvimento.	As dificuldades de linguagem continuam na fase adulta.
Desenvolvimento socio comportamental	Alguns pacientes mostram birras.	Dificuldades na construção de relações interpessoais.	Mais problemas comportamentais quando comparado em pessoas normais.	Dificuldade de relacionamento satisfatório e auto estima baixa.
Desenvolvimento educacional		Problemas educacionais em 74,1% dos casos.	Problemas educacionais em 71,4% dos casos.	

Fonte: (OTTER *et al*, 2010).

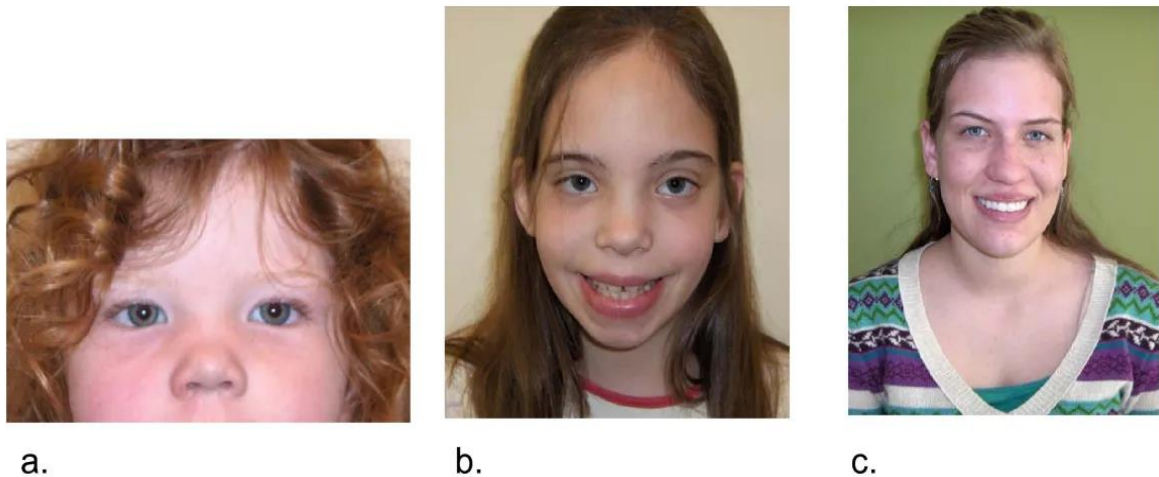


Figura 2. Características perceptíveis da Síndrome do Triplo X. (a) Pregas epicânticas, menina de 2 anos; (b) Hipertelorismo, menina de 9 anos; (c) Ausência de características anômalas, mulher de 19 anos. **Fonte:** TARTAGLIA *et al*, 2010.

Face dismórfica de alta intensidade ou características físicas extremamente desproporcionais não são comumente relacionadas à Síndrome do Triplo X. Ainda assim, algumas diferenças físicas podem aparecer, como: pregas epicânticas (pálpebra superior cobrindo o canto interno do olho), hipertelorismo (afastamento dos olhos), excesso de fissuras palpebrais, clinodactilia (curvatura anormal do dedo), pé plano e pectus excavatum (deformidade do tórax). Hipotonia (redução dos tônus musculares) e hiperextensibilidade são outras características também presentes nos casos de Síndrome do triplo X (TARTAGLIA *et al*, 2010).

DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DO TRIPLO X

Para o diagnóstico, a análise de cariótipo do sangue periférico é o método mais utilizado. Além disso, as características físicas, ainda que não impressionantes, e psicológicas da Síndrome do Triplo X devem ser consideradas como método de diagnóstico em mulheres que apresentarem: atrasos no desenvolvimento motor e da fala, hipotonia, hipertelorismo, alta estatura, insuficiência ovariana prematura, deficiência intelectual, déficit de atenção, dobras epicantais e transtornos de humor (TARTAGLIA *et al*, 2010).

O teste pré-natal não invasivo (NIPT) apresenta alta precisão para aneuploidias fetais, desse modo, foi altamente acoplado durante a prática clínica. Entre os testes disponíveis, o Veracity NIPT apresentou 100% de sensibilidade e especificidade, no estudo de Kyprí *et al*

(2019), em classificar 7 casos de (45, X), 4 de (47, XXY), 2 de (47, XXX) e 1 de (47, XYY) (KYPRI *et al*, 2019).

Para tanto, o Veracity foi testado no estudo de Kypri *et al* (2019), em um total de 305 amostras de plasma. Ao final do estudo foram diagnosticados 286 casos normais, 7 com Síndrome de Turner (45, X), 4 com Síndrome de Klinefelter (47, XXY), 2 casos de Síndrome do Triplo X (47, XXX) e 1 caso 47, XYY (KYPRI *et al*, 2019).

Tabela 2. Resultados de detecção de anormalidades nos cromossomos sexuais.

Cariótipo	Amostras	Diagnóstico correto
Normal	286	286 (IC 95%, 98,7-100%)
45, X	7	7
47, XXY	4	4
47, XXX	2	2
47, XYY	1	1

Fonte: KYPRI *et al*, 2019.

COMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA SÍNDROME DO TRIPLO X

Segundo o estudo Van Rijn *et al* (2018), foi relacionado a interação gene-ambiente, em indivíduos portadores da condição 47, XXX e 47, XXY. Dessa forma, foi observado que crianças portadoras de um cromossomo X extra demonstram mais vulnerabilidade ao estresse no funcionamento cognitivo do que crianças normais (VAN RIJN *et al*, 2018).

Neste contexto, foram analisadas 50 (29 meninos e 21 meninas) crianças com a condição de cromossomo X extra e 103 (44 meninos e 59 meninas) para o grupo controle, com carga cromossômica normal. Por meio de um “Questionário de Eventos da Vida”, Van Rijn *et al* (2018) apresentaram, ainda, dados de altos níveis de estresse no grupo de crianças com anomalia cromossômica, devido ao funcionamento executivo prejudicado em regiões de flexibilidade mental e controle inibitório. No entanto, crianças 47, XXX e 47, XXY demonstraram vulnerabilidade desproporcional a déficits na cognição social (VAN RIJN *et al*, 2018).

Quanto a disfunção executiva, igualmente, um estudo realizado por S. Van Rijn; H. Swaab (2015) analisou 40 crianças (23 meninos e 17 meninas) portadoras de um cromossomo X extra e 100 crianças não clínicas (47 meninos e 53 meninas). A presença de um

cromossomo X está intimamente ligado à estrutura e funções anormais do lobo frontal do cérebro, segundo análises de neuroimagem. Essa área cerebral, por sua vez, está associada ao funcionamento executivo (controle cognitivo ou sistema supervisor atencional), que consiste em realizar tarefas complexas, incluindo memória, raciocínio, resolução de problemas, planejamento e execução. As funções executivas são indispensáveis para suprimir pensamentos e ações consideradas irrelevantes, além de possuir a capacidade de respostas para mudanças ambientais e organizar o raciocínio de forma direcionada (VAN RIJN; SWAAB, 2015).

De maneira semelhante, Tartaglia *et al* (2012) analisou os sintomas de déficit de atenção e hiperatividade em crianças e adolescentes com anomalia sexual XXY, XXX, XYY e XXYY. O estudo, dessa maneira, revelou que o Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) está presente em todos os grupos com aneuploidia cromossômica sexual. Foi demonstrado, entretanto, que os portadores de trissomia XXY e as mulheres com Síndrome do Triplo X (XXX) obtiveram taxas reduzidas de TDAH, voltado completamente para o subtipo de desatenção. Apenas de 1 a 2 participantes demonstraram hiperatividade e impulsividade relevantes (TARTAGLIA *et al*, 2012).

Além disso, o autismo e a ansiedade também são complicações que afetam crianças com trissomia no cromossomo sexual, segundo o estudo observacional de Wilson; *et al* (2019). Desse modo, chances maiores de autismo e ansiedade foram encontradas em pacientes com cromossomo sexual extra: meninas com Triplo X e meninos com cariótipo 47, XXY e 47, XYY. Quanto aos sintomas de ansiedade social, foi observado uma maximização em todos os indivíduos com aneuploidia cromossômica. Diante disso, sugere-se que um cromossomo sexual extra apresenta implicações no desenvolvimento do indivíduo (WILSON *et al*, 2019).

Já o trabalho de Lenroot *et al* (2014), demonstra um caso-controle da estrutura cerebral e características comportamentais de mulheres com a condição de Síndrome do Triplo X. Através de exames de ressonância magnética, foi verificado que o volume total do cérebro em pacientes Triplo X apresentou diminuição significativa. As portadoras do cariótipo 47, XXX, com isso, demonstraram córtex mais espesso pré-frontal medial bilateral e lobo temporal medial direito. No então, a região cortical nos dois lobos temporais laterais apresentou diminuição da espessura. Vale destacar que as regiões afetadas do cérebro são relacionadas com características fenotípicas, como linguagem, função executiva e ansiedade, áreas essas deficientes em mulheres com Síndrome do Triplo X, como já demonstrado no presente com estudos de outros autores (LENROOT *et al*, 2014).

A publicação de Liu *et al* (2015), por fim, buscou a relação do cromossomo X com as doenças autoimunes: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Síndrome de Sjögren (SS), além de Cirrose Biliar Primária, Artrite Reumatoide (AR) e Sarcoidose. Após o estudo com os grupos foi descoberto uma frequência 2,5 e 2,9 vezes maior de ocorrências de Síndrome do Triplo X em mulheres portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico e Síndrome de Sjögren, respectivamente (LIU *et al*, 2015).

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune, crônica, com evolução lenta e progressiva, reumática e mais frequente em mulheres, definida por infiltrado linfocitário nas glândulas salivares e lacrimal, o que leva a redução de saliva e lágrima. Há alto risco, no entanto, de evoluir para linfoma e afetar articulações, pulmões e o sistema nervoso central. Além disso, pode ocorrer concomitante a outras doenças, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) (VALIM *et al*, 2015). Já o Lúpus Eritematoso Sistêmico é caracterizado como uma doença inflamatória do tecido conjuntivo, pode afetar vários órgãos e apresentar distúrbios imunológicos. Ainda que esteja presente em ambos os gêneros, a ocorrência é maior em mulheres (FREIRE *et al*, 2011).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Durante a realização da leitura dos artigos, foram analisados elementos referentes às complicações clínicas da Síndrome do Triplo X. Diante disso, buscou-se a metodologia empregada por cada autor e quais foram seus resultados. As categorias estabelecidas, igualmente, consistiam em identificar a presença de mulheres com a condição 47, XXX durante os estudos apresentados nos artigos e quais resultados esse grupo apresentou, diante do objetivo dos autores. Além disso, foram analisados os resultados dos outros grupos portadores de aneuploidia cromossômica, quando o autor trabalhava com diferentes pacientes, para fins de comparação.

Para o estudo de Van Rijn *et al* (2018), no efeito do estresse da vida no fenótipo cognitivo, em pacientes com cromossomo X extra, participaram 50 crianças (29 meninos e 21 meninas) com a presença de um cromossomo X extra e um grupo controle sem aneuploidia cromossômica, composto por 103 participantes (44 meninos e 59 meninas). Os resultados do estudo, igualmente, revelam que os elevados níveis de estresse na primeira infância estão relacionados ao funcionamento executivo prejudicado nas regiões de flexibilidade mental e controle inibitório. Ainda que o estudo demonstre que ambos os grupos, clínico e não-clínico estejam sujeitos ao estresse, crianças com um cromossomo X extra são vulneráveis, de

maneira desproporcional, ao estresse, devido aos problemas de inibição e flexibilidade mental (VAN RIJN *et al*, 2018).

Vale salientar que o grupo clínico, após estresse na primeira infância, demonstra dificuldade em reconhecer expressões faciais de emoção. Importante ressaltar que a disfunção social é uma área vulnerável em pacientes com cromossomo X extra. Desse modo, perceber e compreender emoções é dependente, em parte, de algumas regiões do cérebro, como o giro temporal superior e as áreas frontais. Essas áreas, no entanto, são comprometidas em portadores de cromossomo x extra, segunda análises de neuroimagem. Somado a isso, o estresse na primeira infância também desenvolve complicações nessas regiões encefálicas (VAN RIJN *et al*, 2018).

O estudo de S. Van Rijn e H. Swaab (2015), igualmente, analisou de forma mais aprofundada a disfunção executiva em portadores de um cromossomo x extra. Para esse fim, foi utilizado o *The Amsterdam Neuropsychological Tasks* (ANT), que consiste em estímulos projetados em um monitor, onde os participantes respondem pressionando os botões do mouse. Com isso, o programa foi capaz de analisar as seguintes áreas: velocidade de processamento de informações, controle atencional sustentado, inibição, flexibilidade mental, atenção sustentada e memória de trabalho visual e verbal. Diante disso, foi observado disfunção executiva em diferentes áreas, tanto em meninos quanto em meninas com um cromossomo X extra (VAN RIJN; SWAAB, 2015).

Através de testes de desempenho cognitivo, da mesma forma, o grupo clínico demonstrou maior dificuldade em áreas de inibição, flexibilidade mental, atenção sustentada e memória de trabalho. Vale salientar que o desempenho de meninas portadoras da Síndrome do triplo X foi menor quando comparado ao de meninos 47, XXY, no estudo. O estudo analisou 40 crianças (23 meninos e 17 meninas) portadoras de um cromossomo X extra e 100 crianças não clínicas (47 meninos e 53 meninas) em relação à disfunção executiva (VAN RIJN; SWAAB, 2015).

A análise habilidades cognitivas, com escalas QIs, comparado ao grupo controle e as mulheres portadoras da Síndrome do Triplo X, de maneira semelhante, foi demonstrado no estudo de Tartaglia *et al* (2010). Ainda que muitas meninas com cromossomo X extra possam apresentar habilidades cognitivas dentro da média, grande parte do grupo apresenta déficits nessa área (TARTAGLIA *et al*, 2010).

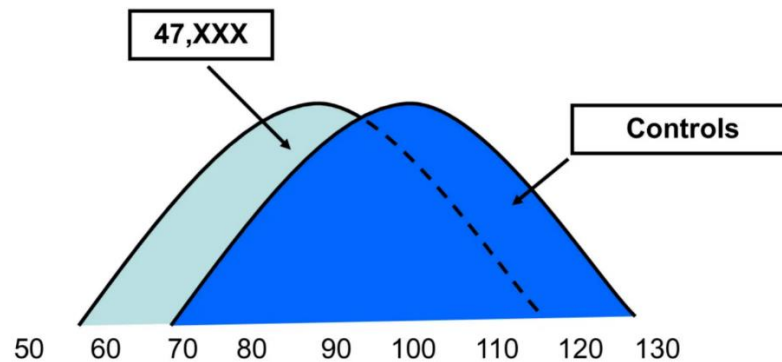


Figura 3. Estimativa de QI distribuída em escala. Comparação entre o grupo de mulheres com a condição de Triplo X (47,XXX) e o grupo normal (controls). **Fonte:** TARTAGLIA *et al*, 2010.

Já em um estudo mais recente, Tartaglia *et al* (2012) sugere que problemas de atenção, hiperatividade e impulsividade estão relacionados às aneuploidias sexuais. Para a análise, foram comparados 4 grupos em relação aos sintomas de TDAH, em um total de 167 pacientes com idades entre 6 e 20 anos, que apresentaram as seguintes aneuploidias: 56 XXY, 33 XYY, 25 XXX e 53 XXYY. Durante a avaliação, foram considerados o histórico médico e de desenvolvimento, além de testes para o TDAH. Como resultado, o estudo demonstrou que 58% dos pacientes estudados demonstraram sintomas de TDAH. O sintoma de desatenção foi mais comum em indivíduos XXY e XXX. Diante disso, portadores de aneuploidias cromossômicas, em destaque a presença do cromossomo X extra, demonstram mais facilidade para o desenvolvimento de sintomas do TDAH (TARTAGLIA *et al*, 2012).

O trabalho de Wilson *et al*; 2019, por sua vez, sugere que o cromossomo sexual extra maximiza as chances de autismo e ansiedade. Como método, foram considerados diagnósticos de uma avaliação psiquiátrica on-line DAWBA (*The Development and Well – Assessment Assessment*) e questionários respondidos por crianças: 29 com 47,XXX, 28 com 47,XXY e 32 com XYY. Embora o autismo não estivesse presente no grupo analisado, as crianças com condições de cromossomo sexual extra possuem risco elevado para o autismo. Vale destacar que todos os grupos tiveram sintomas brandos de ansiedade (WILSON *et al*, 2019).

Igualmente, o estudo de estrutura cerebral e características comportamentais da Síndrome do triplo X foi realizado por Lenroot *et al* (2014). Dessa maneira, exames de ressonância foram obtidos de 35 meninas com a condição de Triplo X e comparados com 70 pacientes controles saudáveis. Também foram implantadas entrevistas psiquiátricas (LENROOT *et al*, 2014).

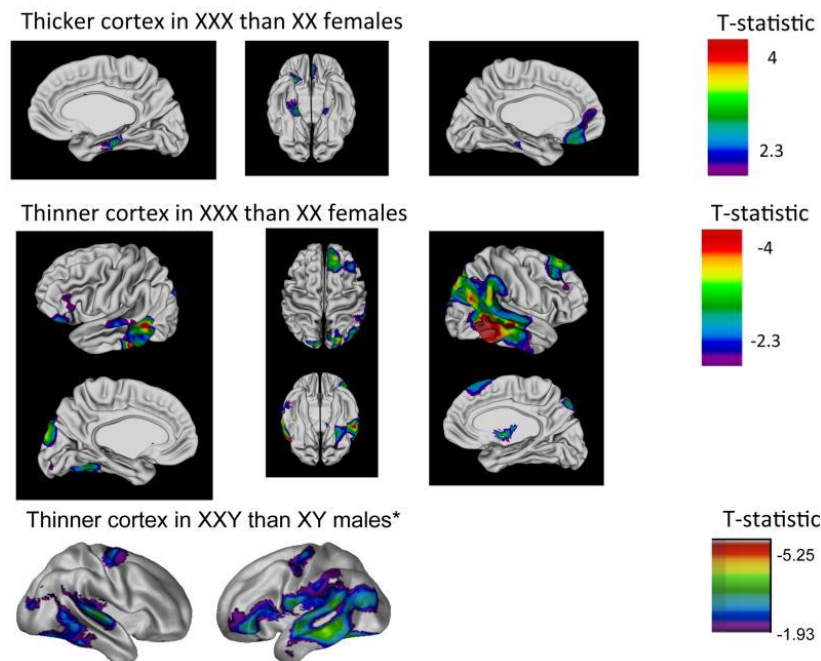


Figura 4. As 3 figuras superiores revelam as regiões onde o córtex é mais espesso (*thicker*), no grupo 47,XXX. As 3 figuras médias revelam regiões mais finas (*thinner*) do córtex, também de mulheres 47,XXX. As 2 imagens inferiores, por fim, mostram regiões mais finas do córtex, em homens 47,XXY, para comparação. **Fonte:** (LENROOT *et al*, 2014).

Contatou-se, com isso, que o volume cerebrais, em regiões e espessuras corticais, era diferente entre os dois grupos. O volume total foi reduzido significativamente em mulheres portadoras da Trissomia X, com exceção da substância cinzenta parietal. As regiões mais significativas, dessa forma, foram os dois lobos temporais laterais, com diferença na espessura cortical. Além disso, o córtex pré-frontal se mostrou mais espesso. Quanto aos testes psiquiátricos implantados, foram recorrentes os transtornos de ansiedade (40%), déficit de atenção (17%) e depressão (11%), o que demonstra uma convergência entre os resultados encontrados por outros autores, já mostrados no presente (LENROOT *et al*, 2014).

Além disso, mais de 80% das doenças autoimunes afetam mulheres, predominantemente. Diante disso, o estudo de Ke Liu; *et al* (2015), buscou a relação do cromossomo X com as doenças autoimunes Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Síndrome de Sjögren (SS), além de Cirrose Biliar Primária, Artrite Reumatoide (AR) e Sarcoidose. Para tanto, foram usados registros de genotipagem de inscritos em estudos genéticos, que após o controle de qualidade apresentou 2.826 pacientes com LES, 1.033 com SS, 1.118 com Cirrose Biliar Primária, 1.710 com AR e 939 com Sarcoidose. Houve também 7.074 indivíduos não clínicos, delimitando o grupo controle. Foram excluídos todos os homens dos grupos de estudo (LIU *et al*, 2015).

A identificação de pacientes 47, XXX, outrossim, foi feita a partir da busca de anormalidades no cromossomo X pelo *GenomeStudio*, da plataforma *Illumina*. Com isso, mulheres normais 46, XX foram identificados por um padrão heterozigótico, que consiste em um gráfico de “três bandas” de frequência do alelo B, correspondente à 0%, 50% e 100% da SNP (*Single nucleotide polymorphism* – Frequência de polimorfismo de nucleotídeo único) (LIU; *et all*, 2015). O SNP, por sua vez, é definido como alterações que geram repetições curtas e médias das bases nitrogenadas do DNA, que podem se estender pelos segmentos do cromossomo; é usado para mapear variantes de alguns genes com potencial para afetar saúde, doença e respostas a medicação e aos fatores ambientais (OLIVEIRA; *et all*, 2011). Já as mulheres com Síndrome do Triplo X foram reconhecidas pelo gráfico de “quatro bandas” de frequência do alelo B, correspondente à 0%, 33%, 66% e 100% da SNP. Após isso, foram encontradas 7 pacientes 47, XXX das 2.826 mulheres com LES e 3 47,XXX das 1.033 mulheres com SS, enquanto no grupo controle houveram apenas 2 casos 47,XXX das 7.074 componentes não clínicas (LIU *et all*, 2015).

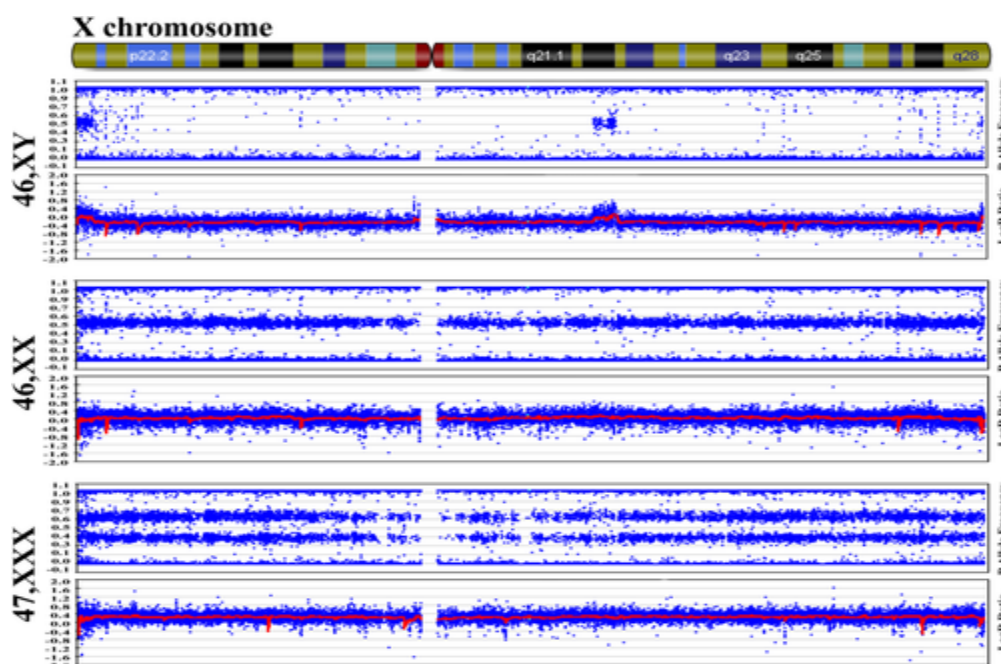


Figura 5. Gráfico de identificação de 47,XXX. A figura apresenta a frequência do alelo B. A amostra de um homem normal (46,XY) está presente apenas para fins comparativos, uma vez que o gênero masculino foi excluído do estudo (LIU; *et all*, 2015). **Fonte:** LIU *et all*, 2015.

Diante disso, foi descoberto que 1 em 404 mulheres acometidas pela Síndrome do Triplo X eram portadoras de LES e 1 entre 344 apresentavam SS, o que representa uma frequência 2,5 e 2,9 vezes maior de ocorrências de Síndrome do Triplo X em mulheres portadoras de LES e SS, respectivamente, quando comparado a proporção populacional, que compreende 1 em 1000 mulheres. Além disso, 1 entre as 1.118 mulheres com Cirrose Biliar

e 1 em 1.710 portadores de AR apresentavam 47, XXX. Nenhuma paciente do entre as 939 do grupo com Sarcoidose possuíam 47, XXX (LIU *et al*, 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome, portanto, é uma anormalidade cromossômica sexual (SCA), resultante de um erro na separação da célula durante a meiose do gameta sexual. Estudos revelam que entre 58 e 63% dos casos de Trissomia X são resultantes de erros na meiose I materna, entre 16 e 17,4% por erros na meiose II e entre 18-19,6% após a formação do zigoto.

O presente estudo, demonstrou, por fim, as complicações clínicas decorrentes da Trissomia X. Foi possível identificar que a presença de um cromossomo X extra em mulheres não foi fator determinantes para a formação de características extraordinárias, ainda que algumas pudessem se manifestar. Além disso, as complicações mais recorrentes estavam ligadas aos problemas cognitivo e comportamental, como hiperatividade, déficit de atenção, disfunção executiva e QI reduzido. Além disso, a elevada incidência de doenças autoimunes, em mulheres 47, XXX, foi coerente com a maior predisposição da doença ao sexo feminino, que encontra, ainda, maximização com a presença do cromossomo x extra.

É interessante ressaltar que os problemas cognitivos e comportamentais, relatados nos estudos, convergiam para a pesquisa de Lenroot *et al* (2014), que demonstrou problemas de volume e espessura encefálica em regiões que estão ligadas ao funcionamento correto das habilidades cognitivas e executivas. Com isso, foi possível verificar que as intercorrências das portadoras da Síndrome do Triplo X, como hiperatividade, déficit de atenção, disfunção executiva e QI reduzido estavam ligadas as espessuras e volumes anormais de regiões do cérebro. Logo, é notável a influência do cromossomo X extra no desenvolvimento do cérebro, gerando, por consequência dessa má formação, intercorrências sócias, comportamentais, intelectuais e psíquicas. Entretanto, necessita-se de mais estudos que identifiquem essa relação de forma exata.

REFERÊNCIAS

FREIRE, Eutília Andrade Medeiros *et al*. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. *In: Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 51, n. 1, p.70-80, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n1/v51n1a06>>. Acesso em: 03 set. 2019

KYPRI, Elena *et al.* Non-invasive prenatal testing of fetal chromosomal aneuploidies: validation and clinical performance of the veracity test. *In: Molecular Cytogenetics*, v.12, n.34, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628499/pdf/13039_2019_Article_446.pdf>. Acesso em: 19 out. 2019

LENROOT, R. K. *et al.* A case-control study of brain structure and behavioral characteristics in 47,XXX syndrome. *In: Genes, Brain and Behavior*, v.13, n.8, p.841-849, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/gbb.12180>>. Acesso em: 02 set. 2019

LIU, Ke *et al.* X Chromosome Dose and Sex Bias in Autoimmune Diseases: Increased Prevalence of 47, XXX in Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren's Syndrome. *In: Arthritis & Rheumatology*, v.68, n.5, p.1290-1300, 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.39560>>. Acesso em: 31 ago. 2019

OLIVEIRA, Léa Campos de *et al.* Frequência de polimorfismo de nucleotídeo único de alguns genes da resposta imune em amostra populacional da cidade de São Paulo, Brasil. *In: Einstein*, v.9, n.3, p.359-366, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v9n3/pt_1679-4508-eins-9-3-0359.pdf>. Acesso em: 31 de ago. 2019

OTTER, Maarten *et al.* Triple X syndrome: a review of the literature. *In: Nature - European Journal of Human Genetics*, v.18, p.265-271, 2010. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ejhg2009109>>. Acesso em: 01 set. 2019

VAN RIJN, Sophie; H. SWAAB. Executive dysfunction and the relation with behavioral problems in children with 47, XXY and 47, XXX. *In: Genes, Brain and Behavior*, v.14, n.2, p.200-208, 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/gbb.12203>>. Acesso em: 30 ago. 2019

VAN RIJN, Sophie *et al.* The effect of early life stress on the cognitive phenotype of children with an extra X chromosome (47,XXY /47,XXX). *In: Child Neuropsychology*, v.24, n.2, p.277-286, 2018. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09297049.2016.1252320?needAccess=true#aHR0cHM6Ly93d3cudGFuZGZvbmxpbmUuY29tL2RvaS9wZGYvMTAuMTA4MC8wOTI5NzA0OS4yMDE2LjEyNTIzMjA/bmVIZEFjY2Vzcz10cnVlQEBAMA==>>. Acesso em: 20 out. 2019

TARTAGLIA, Nicole R. *et al.* A review of trisomy X (47,XXX). *In: Orphanet Journal of Rare Diseases*, v.5, n.8, 2010. Disponível em: <<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-8>>. Acesso em: 01 set. 2019

TARTAGLIA, Nicole R; *et al.* Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms in Children and Adolescents with Sex Chromosome Aneuploidy: XXY, XXX, XYY, and XXYY. *In: J. Dev. Behav. Pediatr.*, v.33, n.4, p.309-318, mai., 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3348431/>>. Acesso em: 02 set. 2019

VALIM, Valéria; *et al.* Recomendações para o tratamento da síndrome de Sjögren. *In: Revista Brasileira de Reumatologia*, v.55, n.5, p.446-477, set.-out., 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500415001059>>. Acesso em: 03 set. 2019

WILSON, Alexander C; *et al.* Autism and social anxiety in children with sex chromosome trisomies: na observational study. *In: Wellcome Open Research*, v.4, n.32, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6567293/pdf/wellcomeopenres-4-16870.pdf>>. Acesso em: 21 out. 2019

SOBRE OS AUTORES

AUTOR 1: Graduando do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) – Unidade Bom Jesus do Itabapoana, lupimentel15@gmail.com

AUTOR 2: Graduando do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) – Unidade Bom Jesus do Itabapoana, lucasrangel1407@icloud.com;

AUTOR 3: Professora Orientadora. Mestre e Doutora em Biociência e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, UENF, Brasil, liviammartins@gmail.com;

AUTOR 4: Professor Orientador. Mestre (2013-2015) e Doutor (2015-2018) em Ciências Jurídicas e Sociais pela Universidade Federal Fluminense. Especialista *Lato Sensu* em Gestão Educacional e Práticas Pedagógicas pela Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) (2017-2018). Especialista *Lato Sensu* em Direito Administrativo pela Faculdade de Venda Nova do Imigrante (FAVENI)/Instituto Alfa (2016-2018). Especialista *Lato Sensu* em Direito Ambiental pela Faculdade de Venda Nova do Imigrante (FAVENI)/Instituto Alfa (2016-2018). Especialista *Lato Sensu* em Direito de Família pela Faculdade de Venda Nova do Imigrante (FAVENI)/Instituto Alfa (2016-2018). Especialista *Lato Sensu* em Práticas Processuais Civil, penal e Trabalhista pelo Centro Universitário São Camilo-ES (2014-2015), taua_verdan2@hotmail.com.