

# Trippel-X – kromosomavvikelse med lindriga symtom

Majoriteten förblir odiagnostiserade

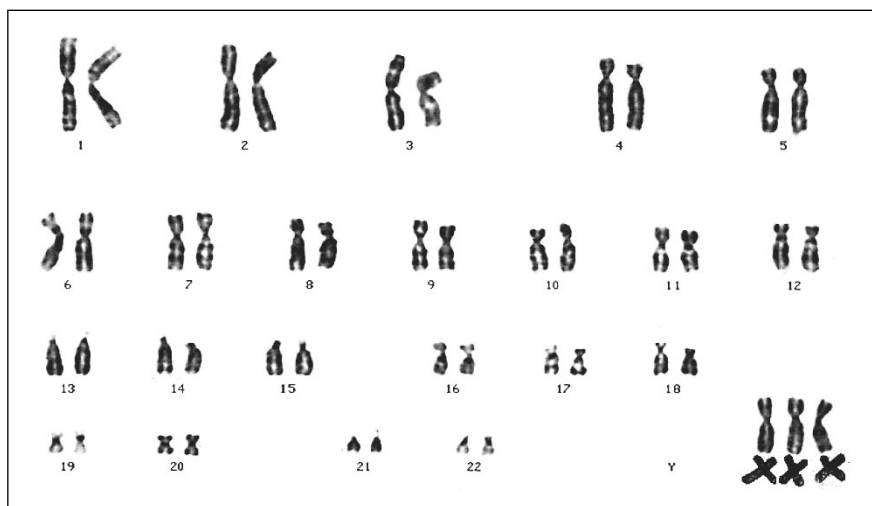
**Trippel-X upptäcks vanligen accidentellt som ett bifynd vid kromosomal fosterdiagnostik. 47,XXX-flickor som följts från födelsen upp till 20-års ålder har varit friska och utan kroppsliga avvikelser. Den intellektuella nivån var dock något sänkt jämfört med syskonen, många hade uttalade läs- och skrivsvårigheter samt svårigheter med kamratkontakter. Med psykologiskt stöd från tidig barndom och vid behov stödundervisning i skolan har de dock fungerat väl såväl yrkesmässigt, socialt som psykosexuellt. Det är därför diskutabelt om det är rätt att avbryta en graviditet om det visat sig att fostret har 47,XXX-kromosomuppsättning.**

Det förhållandet att det finns kvinnor med tre X-kromosomer mot normalt två och kromosomuppsättningen 47,XXX har givit upphov till namnet trippel-X (Figur 1). Patricia Jacobs och medarbetare rapporterade 1959 det första fallet av trippel-X hos en normalbegåvad kvinna med sekundär amenorré under rubriken »Evidence for the existence of the human super female» [1].

En av 1 000 nyfödda flickor och kvinnor har en extra X-kromosom, dvs drygt 4 000 kvinnliga individer i Sverige. Sannolikt är fler än 90 procent av dessa inte diagnostiserade.

## Orsaker till trippel-X

I ca 80 procent av fallen är orsaken till uppkomsten av kromosomavvikelsen 47,XXX utebliven separering av de två X-kromosomerna under äggcells-



**Figur 1.** Kromosomuppsättningen 47,XXX i odlade celler i blodprov från en 10-årig långväxt flicka med global IQ 90, markanta läs- och skrivsvårigheter samt betydande kamratsvårigheter.

bildningen hos modern, varvid det bildas en äggcell med 24,XX-uppsättning och efter befruktning med en 23,X-spermie, ett foster med 47,XXX-uppsättning. Risken för detta ökar med stigande ålder hos modern [2]. Man vet inte varför dessa kvinnor löper ökad risk att producera äggceller med en extra X-kromosom.

I ca 20 procent av fallen föreligger kromosomal mosaicism, vanligen av typ 46,XX/47,XXX, uppkommen under någon av de första celledelningarna efter befruktningen genom feldelning av en cell medförande felaktig fördelning av X-kromosomerna till dottercellerna. Även andra former av mosaikism har rapporterats, men de är sällsynta.

Trippel-X är inte ärftligt. Det är mycket ovanligt med mer än ett barn med en extra X-kromosom i samma syskonskara. Att döttrarna till trippel-X-kvinnor ärver syndromet och att sönnerna får 47,XXY-Klinefelters syndrom är likaså mycket ovanligt.

## Diagnostik

Trippel-X upptäcks vanligen accidentellt som ett bifynd vid kromosomal fosterdiagnostik medelst fostervattenprovtagning eller korianvillibiopsi, där indikationen för provtagningen varit ökad risk för trisomi 21 (Downs syndrom) hos det väntade barnet [3].

Postnatalt påvisas trippel-X medelst

kromosomanalys av odlade celler från blodprov.

## Somatisk utveckling

Man har följt ett femtiotal 47,XXX-flickor som diagnostiserats vid födelsen efter kromosomanalys av samtliga nyfödda barn i prospektiva undersökningar [4, 5]. Dessa flickor, som nu är 16–20 år gamla, har varit friska och utan kroppsliga avvikelser eller utseendemässiga särdrag. Fin- och grovmotorisk utveckling var ofta något försenad, inkluderande något sen gångförmåga. Motoriken var hos många dåligt koordinerad och klumpig. De har inte visat sig ha någon ökad risk för fysiska eller psykiska sjukdomar jämfört med syskon och en kontrollgrupp. Den kroppsliga utvecklingen under puberteten har varit normal, och flickorna har fått sin första menstruation i genomsnitt vid 12 års ålder, vilket är normalt.

Den typiska trippel-X-kvinnan är 4–5 cm över medellängd, betingat av ökad benlängd, och har relativt låg vikt i relation till längden.

## Begåvnings- och personlighetsutveckling

Den intellektuella nivån (global IQ) i de prospektiva serierna relaterade

## Författare

KARL-HENRIK GUSTAVSON

professor emeritus, med dr, avdelningen för klinisk genetik, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala.

E-post:

Karl-Henrik.Gustavson@pediatrik.uu.se

ovan [4, 5] var genomsnittligt sänkt med tio enheter jämfört med syskonen. 4–5 procent var svagbegåvade. Den verbala och matematiska begåvningen var sämre än övriga begåvningsfaktorer. Påfallande var ojämnheten i testprofilen, i de flesta fall beroende på svag språklig prestationsförmåga och inte sällan dålig formuppfattning. Speciella läs- och skrivprov visade att många hade uttalade läs- och skrivsvårigheter. Den praktiska begåvningen mätt med s k performance-test var vanligtvis normal.

Flertalet av XXX-flickorna har som spädbarn betecknats som passiva och snälla och har som regel haft en mindre uttalad trotsperiod än sina syskon. Under förskoleåldern har flertalet varit snälla, stillsamma och keliga.

### Förekommande problem

Problemen hos trippel-X-flickor har vanligtvis uppträtt först i samband med påbörjad skolgång, då de ofta visat sig vara omogna och haft läs- och skrivsvårigheter. Många har haft betydande kamratsvårigheter, blivit hackkycklingar och reagerat antingen med ängslan eller aggressivitet, vilket lett till att de blivit intensivt skololustiga.

Personlighetsmässigt karakteriseras en del trippel-X-kvinnor som passiva och initiativlösa med låg stresstolerans samt med en allmän emotionell och social omognad. Frekvensen kvinnor med trippel-X som vårdats på psykiatrisk klinik, är tre till fyra gånger ökad [6]. Det har diskuterats huruvida kvinnor med XXX-kromosomuppsättning har en ökad risk för spontanaborter och tidig menopaus, men det finns ännu inga reella belägg för detta [7]. Det finns också misstankar om att dessa kvinnor har en något ökad risk att få barn med kromosomavvikelse, vilket möjligen kan vara en indikation för kromosomal fosterdiagnostik.

Att trippel-X påvisas vid kromosomal fosterdiagnostik är ett svårt dilemma, eftersom föräldrarna får en information som de inte efterfrågat om sitt väntade barn, och flertalet trippel-X-individer har ju inga eller endast lindriga och ofta övergående symtom och problem.

Redan vid informationen före den fosterdiagnostiska provtagningen är det viktigt att informera föräldrarna om att det finns kromosomavvikelse, vilka påvisas vid sedvanlig kromosomal fosterdiagnostik, som inte är förenade med påtaglig risk för allvarigare skada eller utvecklingsstörning.

Det går nu att undvika oönskat påvisande av en extra X- eller Y-kromosom hos det väntade barnet genom att endast undersöka eventuell förekomst av en extra kromosom 13, 18 och 21 i

fostercellerna medelst s k FISH-teknik [9].

### Åtgärder och behandling

Någon specifik medicinsk behandling finns inte. En hörnsten i behandlingen av flickor och vuxna med trippel-X är en fullständig information och alltid till barnets föräldrar och, om föräldrarna ger sitt tillstånd, till skolan samt efter hand direkt till flickan och den unga kvinnan med trippel-X. Uppföljande undersökningar har visat att det stora flertalet kvinnor med syndromet som fått psykologiskt stöd under barn- och ungdomsåren, fungerar väl såväl yrkesmässigt och socialt som psykosexuellt.

Det stora flertalet flickor och kvinnor med en extra X-kromosom har aldrig kromosomundersökts. Våra kunskaper om symtomatologi, reproduktionsförhållanden, psykisk bild och psykosocial situation efter ungdomsåren för dessa kvinnor är mycket ofullständiga. Det saknas också i dagsläget så gott som helt tillgång till läkare, pedagoger och psykologer med specialkunskap om trippel-X.

Avslutningsvis kan nämnas att det har rapporterats ett 50-tal kvinnor med den mycket sällsynta XXXX-kromosomuppsättningen [8]. De har alla varit svagbegåvade eller psykiskt utvecklingsstörda, haft radioulnär synostos samt uppvisat hypertelorism samt epikantusveck. Ett 30-tal fall med XXXXX-karyotyp, som är mycket ovanlig, finns beskrivna. De har en mera uttalad bild med svår utvecklingsstörning, grova anletsdrag, radioulnär synostos, och de är ofta kortvuxna. Puberteten är försenad, och sekundära könskaraktärer är ofullständigt utvecklade. Hjärtmissbildning är vanlig [8].

### Referenser

1. Jacobs PA, Baikie AG, CourtBrown WM, MacGregor TN, MacLean N, Harnden DG. Evidence for the existence of the human »super female«. *Lancet* 1959; 2: 423-5.
2. May KM, Jacobs PA, Lee M, Ratcliff S, Robinson A, Nielsen J, Hassold TJ. The parental origin of the extra X chromosome in 47,XXX females. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 754-61.
3. Linden MG, Bender BG, Robinson AR. Intrauterine diagnosis of sex chromosome aneuploidy. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 468-75.
4. Nielsen J. Follow-up of 25 unselected children with sex chromosome abnormalities till the age of 10–14 years. *Birth Defects* 1990; 76: 201-7.
5. Nielsen J. Triple-X syndrom. En orientering. Riskov: Turner Centret i Århus, 1996.
6. Olanders S. Kvinnor med övertaliga X-kromosomer. En studie av 39 psykiatriska fall [dissertation]. Göteborg: Universitetet i Göteborg, 1974.
7. Makino T, Tabuchi T, Nakada K, Iwasaki K, Tamura S, Iizuka R. Chromosomal analysis in Japanese couples with repeated

spontaneous abortions. *International Journal of Fertility* 1990; 35: 266-70.

8. Robinson A, de la Chapelle A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy (polyso-my). In: Emery AEH, Rimoin OL. *Principle and practice of medical genetics*. New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo: Churchill Livingstone 1996: 992-4.
9. Ward BE, Gersen LS, Carelli MP, McGuire NM, Dackowski WR, Weinstein M et al. Rapid prenatal diagnosis of chromosomal aneuploidies by fluorescence in situ hybridization: clinical experience with 4,500 specimens. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 854-65.