

## Klinische genetica (46): het Triple-X-syndroom

Prof. dr. C.T.R.M. Schrandt-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Academisch ziekenhuis Maastricht

Drs. M. Otter, Psychiater Academisch ziekenhuis Maastricht

Prof. dr. L.M.G. Curfs, Medisch psycholoog Academisch ziekenhuis Maastricht

Triple-X-syndroom (triple-X syndrome) -chromosoomafwijking (chromosome anomaly)  
– prenatale diagnostiek (prenatal diagnosis)

Mannen hebben als geslachtschromosomen een X- en een Y-chromosoom, vrouwen twee X-chromosomen. Bij ongeveer 0,1% van alle pasgeborenen bestaat echter een numerieke afwijking in de geslachtschromosomen. Jongens met een X-chromosoom teveel hebben het Klinefeltersyndroom; meisjes met slechts één X-chromosoom in het merendeel van hun cellen hebben het Turnersyndroom. Het Turnersyndroom en Klinefeltersyndroom zijn als voorbeelden van afwijkingen aan de geslachtschromosomen, eerder door ons besproken in artikel 9 van deze serie. Naast deze meer bekende varianten zijn er tal van andere geslachtschromosomale afwijkingen. In deze bijdrage gaat onze aandacht uit naar het Triple-X-syndroom, trisomie X ofwel het 47,XXX syndroom. Over het Triple-X-syndroom is minder bekend dan over het Turner- en Klinefeltersyndroom, en het ontbreekt aan methodologisch goed wetenschappelijk onderzoek op de uiteenlopende aspecten van de aandoening.

### EXPRESINFORMATIE

**Ongeveer één op de duizend meisjes wordt geboren met drie X-chromosomen. Een deel hiervan heeft dit 47,XXX-patroon als mozaïek naast een normaal 46,XX-patroon. Meisjes of vrouwen met een X-chromosoom teveel vallen niet altijd op. Tijdens de zwangerschap valt dit slechts op wanneer er prenataal chromosomenonderzoek is verricht. Bij jonge meisjes is soms een trager verlopende psychomotore ontwikkeling te zien; ook de emotionele rijping kan vertraagd verlopen.**

Vanuit studies waarin gedurende een bepaalde periode alle pasgeborenen werden onderzocht, weten we dat ongeveer 1 op de 1.000 pasgeborene meisjes drie X-chromosomen heeft. Een deel van deze meisjes heeft dit 47,XXX-patroon als mozaïek naast een normaal 46,XX-patroon. Dr. Patricia Jacobs beschreef met haar collega's het zogenaamde Triple-X-syndroom voor het eerst in 1959 in een artikel in de Lancet met als suggestieve titel 'Evidence for the existence of the human "super female"'. Daar niet elke baby chromosomaal onderzocht wordt, is de bevinding 47,XXX per definitie een diagnose op een geselecteerde groep meisjes en vrouwen. Het is anno 2005 vaak een toevallsbevinding, vooral na prenatale diagnostiek. Maar ook als bijvoorbeeld in het kader van een vertraagde psychomotore ontwikkeling of in het kader van taal-/spraakretardatie chromosomenonderzoek wordt aangevraagd. Een volwassen vrouw met Triple-X wordt in de regel ook bij toeval gediagnosticeerd; bijvoorbeeld tijdens onderzoek naar aanleiding van een kind met een chromosoomafwijking of naar aanleiding van herhaalde onverklaarde miskramen. Meisjes en vrouwen met een X-chromosoom teveel vallen dus lang niet altijd op, maar als deze diagnose gesteld wordt, is kennis over de eventueel te verwachten kenmerken wel belangrijk, ook voor de huisarts. Daarom nu aandacht voor het Triple-X-syndroom.

## Casus 1

Linda werd in 1998 geboren als derde kind in het gezin van Thea en Peter. Het oudste kind, Patrick, werd in 1995 geboren; de tweede baby Richard overleed eind 1996 na 31 weken zwangerschap. Thea heeft een druk leven: zij is echtgenote en moeder, runt het huishouden, werkt vijf ochtenden per week als telefoniste-receptioniste en zit in het bestuur van VOGG/Philadelphia Eindhoven en omgeving (verenigingen van ouders en verwanten van mensen met een verstandelijke handicap), waar ze verantwoordelijk is voor het secretariaat. Peter is werkzaam als software-engineer bij DAF Trucks en heeft daarnaast een eigen bureau voor softwareontwikkeling.

Op grond van de maternale leeftijd werd in de derde zwangerschap een vruchtwaterpunctie verricht: in de 19e week kregen de ouders te horen dat het om een dochter met een Triple-X-syndroom ging. De schok was groot! Niemand wil horen dat het kind dat je verwacht 'anders' is, bovendien is Patrick, de oudste zoon, verstandelijk en lichamelijk gehandicapt. Daar kwam nog bij dat het niet bekend was waarom Richard na 31 weken zwangerschap overleed. De eerste informatie over Triple-X, die de ouders van de klinisch geneticus kregen was behalve een informatief gesprek, een kopie van een Amerikaans artikel uit 1988. Dit artikel kwam niet al te positief over.

Na spoorwerk op Internet kwamen Thea en Peter terecht bij "Triple-X-vrouwen, een oriëntatie" van Johannes Nielsen. Dit artikel was duidelijk positiever. Op basis van de beschikbare informatie werd besloten met de zwangerschap door te gaan. Hun dochter leek een goede kans te maken op een redelijk normaal en gelukkig leven (voor zover je dat natuurlijk überhaupt kunt weten), en de zorg voor Patrick leek niet al te zeer in het gedrang te komen.

Thea had verder een probleemloze zwangerschap. De bevalling werd in de 38e week ingeleid (vanwege het overlijden van Richard tijdens de vorige zwangerschap) en Linda werd in sneltreinvaart geboren. Ze deed het meteen prima, woog circa 2.600 gram en zag er prachtig uit. Linda ontwikkelde zich voorspoedig. Zij kon lopen met 15 maanden en kon fietsen zonder zijwieltjes toen ze 4,5 jaar was. Op de leeftijd van 3,5 jaar was ze overdag zindelijk, 's nachts was ze dat op de leeftijd van 6,5 jaar nog niet. Haar spraak kwam wel wat laat op gang, ze sprak haar eerste woordjes pas na haar 2e jaar. Ze is daarvoor nog een tijdje extra in de gaten gehouden, maar toen ze naar de basisschool ging, had ze die achterstand ingehaald en lag haar spraakvermogen op een gemiddeld niveau. Vorig jaar is een taaltest uitgevoerd waaruit bleek dat haar taalbegrip/spraak op een gemiddeld niveau zit. Toen Linda 4 maanden oud was, ging Thea na het zwangerschapsverlof weer aan het werk. Sindsdien gaat Linda 5 ochtenden in de week naar een kinderdagverblijf. Ze heeft het daar altijd erg naar haar zin gehad, maar is wel heel lang heel stilletjes gebleven, en was snel onder de indruk als er teveel baby's bij haar in de buurt kwamen. Ze gaat nu nog steeds op woensdagmiddag, tijdens schoolvrije dagen en in de vakanties naar de buitenschoolse opvang. Ze zit nu in groep 3 van de basisschool, zonder speciale begeleiding en heeft veel plezier in het leren lezen en schrijven. Linda's broer is 2,5 jaar ouder en zoals gezegd verstandelijk en lichamelijk gehandicapt. Praten kan hij niet, wat voor Linda dus betekent dat ze geen voorbeeld heeft. Linda is zorgzaam voor Patrick, maar heeft ook regelmatig ruzie met hem. Op 6-jarige leeftijd is zij 1.23 m lang, weegt 26 kg en ziet er volkomen normaal uit. Linda knutselt graag, kan goed puzzelen, kan haar mondje goed roeren en is soms wat brutaal. Ze weet vaak niet hoe ze op grapjes moet reageren en kan dan snel erg boos worden, waarna ze boos huilend en/of gillend onder een kleed op de bank gaat liggen. Ze is over veel dingen behoorlijk onzeker. Het lijkt erop dat ze dingen die net gebeurd zijn, slecht kan navertellen. Zo zegt Linda vaak dat ze niet meer weet wat ze net gedaan heeft, terwijl ze wel een goed langetermijngeheugen heeft. Linda is erg verlegen. Als ze anderen (ook heel vertrouwde personen) iets wil vragen, laat ze dat het liefst aan haar moeder over. Aan de andere kant is ze tamelijk vrij, spreekt graag af met andere kinderen, en gaat zo af en toe uit logeren wat uitstekend gaat. Verder is ze een beetje jongensachtig, draagt het liefst een broek (wil alleen met feestjes een jurkje aan), heeft meer vriendjes dan vriendinnetjes, wil haar haar net zo kort als Patrick, klimt graag in bomen en op klimrekken, heeft veel plezier bij de scouting, enzovoort. Linda fietst en zwemt graag en mag binnenkort afzwemmen voor haar A-diploma. Thea en Peter vinden haar gewoon een heerlijke dochter en zijn heel blij met haar!



Afbeelding – Linda op 7-jarige leeftijd

## **Klinische presentatie**

Tijdens de zwangerschap valt een meisje met 47,XXX alleen op als er, om welke reden dan ook, prenataal chromosomenonderzoek bij de moeder wordt verricht. Meestal is de leeftijd van de moeder de indicatie. (zie ook casus 1). Het geboortegewicht is iets lager dan normaal, maar individueel zal dit niet opvallen. Er zijn geen specifieke uiterlijke kenmerken of specifieke orgaanafwijkingen die bij dit chromosoompatroon passen. Het zijn gezonde meisjes.

## **Tijdens de kinderjaren**

Als men de diagnose niet kent, zal er niets of niet veel opvallen. Het zijn rustige baby's en peuters. Wel wordt vaker een milde, maar significant trager verlopende psychomotore ontwikkeling in vergelijking met leeftijdgenoten geconstateerd. De emotionele rijping kan ook vertraagd verlopen. In vergelijking met leeftijdgenoten kan verlegen en teruggetrokken gedrag opvallen. Een stabiel thuisfront, gelegenheid tot sporten en waar nodig, specifieke begeleiding zijn allemaal factoren die positief zullen werken op een goede ontwikkeling van het kind.

De groeiparameters zijn normaal; qua lichaamslengte is het kind in verhouding tot leeftijdgenoten tot circa het achtste levensjaar langer, terwijl de botleeftijd tot het tiende tot twaalfde jaar achterloopt. De benen zijn relatief lang ten opzichte van de lichaamslengte. Meisjes met Triple-X hebben gemiddeld een dikkere emailen laag in het gebit dan mensen met een normaal karyogram, wat gesignaleerd zou kunnen worden door de tandarts. Een verhoogd risico op scoliose wordt in sommige publicaties gemeld en dit kan in de jaarlijkse controles (huisarts of kinderarts) meegenomen worden.

Het verstandelijk functioneren valt in principe binnen de normale 'range', maar veelal ligt het IQ wel in de 80-90 range. Als een meisje met Triple-X een duidelijke mentale retardatie (MR) heeft, is verder onderzoek in dit kader wel geïndiceerd. Een verstandelijke handicap is echter eerder uitzondering dan regel. In een follow-up studie in Denemarken was geen enkel meisje (n=17) mentaal getardeerd. Vooral tijdens de eerste schooljaren kunnen echter wel al leerproblemen voorkomen die extra aandacht vragen. Leren lezen, schrijven en rekenen vragen gemiddeld meer tijd. Herhalen is belangrijk naast aandacht voor de ontwikkeling van het zelfvertrouwen. Remedial teaching is hierbij een hulpmiddel.

## **EXPRESINFORMATIE**

**Vergeleken met de broers en zussen zonder chromosoomafwijking, is bij meisjes met Triple-X-syndroom vaker een vertraagde spraak-/taalontwikkeling te zien. Vrouwen met Triple-X-syndroom kunnen normaal kinderen krijgen; theoretisch bestaat er een licht verhoogde kans op een baby met een chromosoomafwijking, en is er dus een indicator voor prenataal onderzoek. In de beschikbare literatuur is desondanks een normaal chromosoompatroon gevonden. Er bestaat discussie over een mogelijk verhoogd risico op psychologische en/of psychiatrische problemen.**

## **Spraak en taalontwikkeling**

In de groep meisjes met Triple-X-syndroom komt een vertraagde spraak-/taalontwikkeling vaker voor, zeker in vergelijking met de broers en zussen zonder chromosoomafwijking. Logopedische ondersteuning is belangrijk (naast natuurlijk de controle van het gehoor).

## **Tijdens de puberteit**

De puberteitsverschijnselen beginnen op de normale leeftijd met de menarche op gemiddeld 12 jaar. Er is geen enkele reden om aan hormoontherapie te denken.

## **Op volwassen leeftijd**

Ook hier is er weer de vaststelling dat er in de regel geen of weinig aandachtsgebieden voor extra zorg zullen zijn. Het leggen van sociale contacten wordt wel eens als moeilijk beschreven. Er bestaat discussie over een mogelijk verhoogd risico op psychologische en/of psychiatrische problemen. In de hulpverleningspraktijk is wel ernstige problematiek aangetroffen (zoals in casus 4) maar de centrale vraag is of dit toeval is, of dat er een systematische samenhang (causaliteit) bestaat. Treden deze problemen op dan is de behandeling hetzelfde als bij iemand zonder Triple-X.

Over beroep en werk is vanuit de schaarse en niet-representatieve follow-upgegevens, (zie ook kader) weinig bekend maar het is wel opvallend dat er relatief weinig vrouwen zijn die een academische opleiding volgen.

Er is een normaal seksueel functioneren; vrouwen met Triple-X zijn vruchtbaar en kunnen dus normaal kinderen krijgen. Prenatale diagnostiek wordt aangeboden vanwege de in theorie licht verhoogde kans

op een baby met een chromosoomafwijking. In de literatuur werd daarbij tot nu toe, in de regel een normaal chromosoompatroon bij de baby gevonden.

Er zijn nog onvoldoende gegevens uit lopende follow-up studies om iets over de leeftijd van de menopauze te zeggen.

### **Prenatale diagnostiek en het afbreken van zwangerschappen**

Als prenataal de onverwachte bevinding van Triple-X-syndroom wordt geconstateerd, is de reactie van aanstaande ouders primair vaak: er is een afwijking gevonden, dus een afbreking van de zwangerschap is aan de orde. Goede voorlichting is essentieel om de ouders een reëel beeld te geven van de dochter die zij verwachten. Deze voorlichting wordt primair door de klinisch geneticus, vaak samen met een psychosociaal medewerker gegeven; de huisarts heeft hierbij ook een taak. Contact op te nemen met het oudernetwerk is ook belangrijk. Zo krijgen ouders rustig de kans om zich voor te laten lichten over wat er bekend is, om daarmee zo goed mogelijk tot een eigen beslissing te kunnen komen.

In Denemarken werd tussen 1970-1984 76% van de prenataal ontdekte foetussen met Triple-X geaborteerd, van 1985-1987 was dat 56%. Met verbeterde informatie daalde het percentage zwangerschapsafbrekingen. De ervaring in Nederland leert dat in de periode 1991-2000 33% (18/54) van de paren die prenataal met een 47,XXX-uitslag werden geconfronteerd, tot een zwangerschapsafbreking overgingen.<sup>1</sup> De vraag hierbij bestaat of er wel voldoende evenwichtige voorlichting mogelijk is op grond van de huidige en vaak geciteerde literatuurgegevens. Goed onderbouwde prevalentiestudies ontbreken en systematisch verzamelde follow-upgegevens zijn schaars. Dezelfde dilemma's komen ook voor bij andere geslachtschromosomale afwijkingen, zoals XYY, XXY en XO. Discussie is belangrijk over het al dan niet prenataal onderzoeken van de geslachtschromosomen om bovenstaande dilemma's te vermijden.

Referentie:

1 Nagel HTC, et al. NTVG 2004;148(31):1538-43.

### **Casus 2**

Fardau werd in 1998 geboren na een normale zwangerschap en een vlotte bevalling en woog 3,340 gram. Haar moeder Ida is, naast echtgenote en moeder, verpleegkundige. Na 18 jaar in een ziekenhuis te hebben gewerkt werkt zij sinds 2003 in een Hospice (bijna-thuishuis voor terminaal zieken). Haar vader Jan Tjalling is werkzaam als Q. A.-manager bij een pluimveeslachterij. Vóór hun oudste kind Mark-Jan, en tussen beide kinderen in, is er een miskraam geweest. Omdat de verloskundige bij Fardau een paar kenmerken dacht te zien van het downsyndroom lieten Ida en Jan Tjalling chromosomenonderzoek doen. Een trisomie 21 werd niet aangetoond, maar toevalligerwijs kwam wel aan het licht dat zij een extra X-chromosoom heeft. De kinderarts kon niet echt veel informatie bieden, wel dat het bij ongeveer 1:1.000 meisjes voorkomt en dat er zich een vertraagde ontwikkeling kon voordoen. Op dat moment gaf die informatie niet veel onrust: Ida en Jan Tjalling zagen dagelijks dat zij een heel normale baby was. Het vervolgesprek met de klinisch geneticus bracht eigenlijk nog meer geruststelling. Fardau zou langer kunnen worden dan gemiddeld, er konden mogelijk spraak-/taalproblemen komen en er zouden zich gedragsgerelateerde problemen kunnen voordoen. Een stimulerende, stabiele omgeving was hiervoor van positieve invloed en groot belang. Weinig aanleiding dus om de toekomst niet rooskleurig tegemoet te zien.

Fardau was een rustige, blij baby en hilde nooit zonder een echte aanleiding. Ze heeft gedurende het eerste half jaar een spreidbroek moeten dragen vanwege een foutieve bekkenkanteling, zelfs dat maakte haar niet minder vrolijk. Haar ontwikkeling verliep zoals gemiddeld: omrollen rond het halve jaar, los zitten met 8-9 maanden, stond ruim een maand later en met 13,5 maand deed ze haar eerste zelfstandige pasjes. Sinds dat moment is ze ook een echte klimmer, altijd overal op willen staan en aan willen hangen. De kleinste dingen wist ze van de grond te rapen wat voor de ouders het bewijs was dat er aan de fijne zowel als de grove motoriek niet veel mankeerde. Brabbelen deed ze veel, maar de echte woorden lieten langer op zich wachten. De peutertijd doorliep ze met wat meer moeite om zich 'los te weken'. Vreemde mensen deden haar meer in haar schulp kruipen en als ze tegen haar begonnen te praten zou ze het liefst in haar moeder gekropen zijn. De peuterschool met 2 jaar was dan ook geen succes; 9 maanden later ging het beter en genoot ze ervan. Spelen met andere kinderen en dan het liefst kinderen jonger dan zichzelf, is nu nog favoriet. Met het maken van contacten had en heeft ze nu nog geen enkel probleem. Fardau is erg gecharmeerd van baby's en peuters en kan zich hier heel moederlijk over ontfermen. Daarnaast kan ze zich ook uren vermaken met haar poppen en kinderwagen, en knutselt graag. Bovendien is ze een echt buitenkind en houdt van fietsen, trekken en stappen. Rond het 3e levensjaar begon ze woorden te koppelen maar bepaalde letters bleef ze vervangen door andere. Ze wist ook dat door alleen klanken en gebaren te gebruiken, ze ook veel dingen gedaan kreeg dus hoefde ze niet zo nodig haar best te doen. De jeugdarts op het consultatiebureau vond de taalontwikkeling echter nooit verontrustend genoeg om logopedie te adviseren. Ze werd verbeterd op de woorden die ze niet goed uitsprak.

Zindelijkheidstraining heeft de nodige tijd en stress gekost. Wat ze niet in het hoofd had ging gewoon niet gebeuren. Drie maanden voor ze naar groep 1 van de basisschool ging plaste ze op het toilet en was ze dag en nacht droog. Het 'ontlasten' duurde zelfs tot 4,5 jaar eer ze dat op het toilet deed. Gezien ze dat op vaste tijden deed gaf dat op school geen problemen.

Tijdens dit hele proces hebben Ida en Jan Tjalling geleerd dat Fardau een meisje is dat niet gepusht wil worden maar zo haar eigen tempo heeft om zich dingen eigen te maken. 'Pushen' geeft haar ook de macht in handen om het juist niet te doen. Maar dat is ook een normaal kenmerk in de ontwikkeling van peuters en kleuters. Ze gaat met ontzettend veel plezier naar school. Wel heeft ze moeite met groepsactiviteiten en in de belangstelling staan, wat te maken heeft met verlegenheid/faalangst, maar hoeveel kinderen zonder Triple-X hebben dat niet? Op school en bij andere mensen thuis is ze een lief, bescheiden meisje maar op eigen terrein kan ze veel en wil ze graag de baas spelen. Haar uitingen van emoties kunnen, gerelateerd aan de reden daarvan, soms wat extremer zijn, wat betekent dat ze kan gillen, schoppen, slaan of overdreven huilen, maar negeren van dit gedrag werkt in de praktijk veelal het beste. Voor wat haar prestaties op school betreft is er geen reden om te denken dat ze achterstand(en) heeft. Opmerkelijk is wel dat ze ten tijde van groep 2 nog steeds moeite heeft met tijdsbegrippen zoals bijvoorbeeld gisteren, vandaag, morgen, et cetera. Het kortetermijngeheugen projecteert ze vaak met een opvallend gebrek aan details terwijl haar langetermijngeheugen juist erg scherp is. Fardau heeft tevens een grote fantasie die ze gebruikt om de ontbrekende details invulling te geven.

Op de leeftijd van 5 jaar en 10 maanden is Fardau 1,22 m lang bij een gewicht van 24 kg (haar vader 1,94 en moeder 1,68 m).

Het bovenstaande verhaal geeft weer dat haar ontwikkeling niet specifiek anders is dan dat van een meisje zonder Triple-X. Garanties krijg je niet, ook niet bij ieder ander kind maar gezien haar ontwikkeling tot dusver maken de ouders zich geen zorgen.

Ida en Jan Tjalling hebben ervaren dat contact tussen ouders onderling erg belangrijk is. Fardau is zelf nu nog wat te jong om dit allemaal te bevatten maar als de tijd rijp is heeft ook zij recht op informatie. Wat is er dan beter dan de wetenschap dat je er als ouder alles aan gedaan hebt om dit voor haar veilig te stellen.



Afbeelding - Fardau op 7-jarige leeftijd

## EXPRESINFORMATIE

**Het extra X-chromosoom kan afkomstig zijn van de moeder of de vader. Echter, een non-disjunctie in de eerste meiotische deling van de eikel van de moeder van het meisje is meestal de oorzaak van het ontstaan van het Triple-X-syndroom. Het vermoeden bestaat dat de leeftijd van de moeder een rol speelt. Bij het diagnosticeren van het syndroom bestaat gevaar van een vertekend beeld doordat slechts specifieke groepen vrouwen onder de aandacht komen.**

Tot op heden zijn geen aanwijzingen gevonden voor een verhoogd risico op welke aandoening/ziekte dan ook. Nog meer dan bij de vragen over de ontwikkeling op de kinderleeftijd, zal men over de ontwikkeling van deze vrouwen op volwassen leeftijd, de resultaten van verder wetenschappelijk onderzoek moeten afwachten.

## Etiologie en pathogenese (indien bekend)

Het extra X-chromosoom kan van de vader of de moeder komen. Echter, Triple-X treedt vooral op door een non-disjunctie in de eerste meiotische deling van de eikel van de moeder van het meisje. Dat hier een relatie bestaat met de leeftijd van de moeder is aannemelijk. Moleculair biologische en andere pathofysiologische aspecten zijn nog geen onderwerp van onderzoek geweest.

### Casus 3

Marian is 47 jaar en heeft het Triple-X-syndroom. Zij heeft vroeger geen logopedie en bijlessen gehad, maar heeft op de lagere school wel een jaar overgedaan. Op de middelbare school volgde zij een assertiviteitstraining. Zij deed de huishoudschool en daarna een opleiding kinder- en jeugdverzorging en de Z-opleiding. Hierna werkte Marian 7 jaar als groepsleidster bij verstandelijk gehandicapten en momenteel werkt zij in de thuiszorg. Vanaf de lagere school zit zij op gymnastiek en zij zingt al jaren in een koor. Marian functioneert goed in groepen, maar is niet zo'n prater. Zij is op haar 14e gaan menstrueren en is, na het stoppen met de pil, na een maand of 9 zwanger geraakt. Op de leeftijd van 28 jaar kwam Marian erachter dat zij het Triple-X-syndroom heeft. Haar dochter bleek namelijk het zeldzame 18p-syndroom te hebben en chromosomenonderzoek was toen geïndiceerd bij Marian en haar man. Het Triple-X-syndroom werd zo bij toeval ontdekt! De chromosoomafwijking bij Marian heeft niets met het 18p-syndroom te maken. Marian zou volgens de doctoren last kunnen hebben van groeistoornissen, spraakproblemen en menstruatiestoornissen, maar zij heeft nergens last van. Zij is niet groot (1,56 m), maar haar ouders zijn ook niet groot. Haar dochter is nu 18 jaar en zoon Kevin is 15. Toen Marian van Kevin in verwachting was, werd een vruchtwaterpunctie verricht, maar hier kwam niets bijzonders uit. De menstruatie is een jaar geleden gestopt. Marian is een normaal functionerende gezonde vrouw.

### Casus 4

Na een ongestoorde zwangerschap wordt Cheryl geboren. Ze is het derde kind in het gezin. Ze groeit goed en gaat op tijd praten, kruipen, staan en lopen. Ze is wat druk en dat leidt ertoe dat ze een keer van de commode valt. Haar moeder schrikt als Cheryl even niet reageert, maar even later begint Cheryl onbedaarlijk te huilen. Moeder voelt zich schuldig, maar Cheryl ontwikkelt zich verder goed. Toch dringt haar moeder aan op een consult bij een kinderarts. Hij vindt niet veel bijzonders bij het onderzoek. Als Cheryl vijf jaar is ziet hij haar een tweede en laatste keer. Bij lichamelijk onderzoek vindt hij dan een lang (>P90) en mager (tussen P25 en P50) meisje met een wat klein hoofdomtrek (P25) en tekenen van een lichte motorische achterstand in de fijne motoriek. Een EEG geeft lichte afwijkingen met spikes bij provocatie en enigszins trage activiteit. Een slaap-EEG over 24 uur geeft aanwijzingen voor absenceactiviteit, zonder klinische verschijnselen. Als Cheryl het op de lagere school toch wat moeilijk heeft, vraagt haar moeder zich wel eens af of de val van de commode toch niet de oorzaak is van deze lichte achterstand. Onderwijzend personeel geeft aan dat er geen reden is, om Cheryl voor bijzonder onderwijs aan te melden. De andere kinderen in het gezin hebben geen moeite om mee te komen. De oudsten volgen middelbaar onderwijs op HAVO-niveau. Na de lagere school bezoekt ze het lager beroeps onderwijs (LBO); ook dat gaat maar net. Ze oogt wat stoer. Ze gaat zelfstandig wonen, omdat ze thuis wel erg heftig reageert. Cheryl wordt een enkele keer voor een crisis opgenomen in een psychiatrisch ziekenhuis en daar wordt de diagnose borderline persoonlijkheidsstoornis gesteld. Zolang ze opgenomen is, kan het langere tijd redelijk gaan. Ze bezorgt het verplegende personeel en de rest van de staf handen vol werk met haar suïcidale uitlatingen en andere gedragsproblemen. De perioden dat ze alleen woont, is ze geregeld van slag, angstig en dwingt opnames af door riskant gedrag. Geregeld krijgt ze in perioden van crisis andere medicatie voorgeschreven. Ze krijgt diverse antipsychotica, stemmingsstabilisatoren, antidepressiva en benzodiazepines, terwijl ze als kind wel een tijd redelijk reageerde op methylfenidaat (Ritalin®). Dit levert echter niet het gewenste resultaat op: stabilisatie op langere termijn. Tijdens opnames lijkt ze wel sterk te reageren op de sfeer in de groep. Als die onrustig is kiest ze vaak snel weer voor ontslag. Als ze weer een keer opgenomen is, vraagt men een psychologisch onderzoek aan en wordt er een IQ gemeten dat net binnen de grenzen van de licht verstandelijke handicap valt. Dit staat niet helemaal in verhouding met haar vroegere schoolprestaties. Ze wordt overgedragen aan de zorg voor verstandelijk gehandicapten, maar daar weet men niet goed raad met de psychopathologie. Uiteindelijk wordt ze voor observatie en diagnostiek aangemeld in een setting waar begrip is voor de psychiatrische problematiek en de verstandelijke beperkingen. Dan blijkt ook dat de benadering zoals dat bij borderlinepatiënten gebruikelijk is in de psychiatrie, niet werkt. Wat in dit geval beter werkt is een meer zorgende en pedagogische benadering waarin men voorkomt dat ze een bepaalde richting in "gepusht" wordt. Het geven van uitleg en rustig, zonder tijdsdruk onderhandelen over vervolgstappen heeft meer en beter resultaat. De randpsychotische verschijnselen die zij vertoont, reageren goed op clozapine (Leponex®). Op de hersenfoto ziet men een beeld met net wat diepere sulci en wat ruimere ventrikels. Vanwege de verstandelijke beperking wordt chromosomenonderzoek verricht: er wordt een 47,XXX-patroon in het merendeel der cellen ontdekt.

Noot van de auteurs: in de hulpverleningspraktijk zijn personen met Triple-X bekend, waarbij de ontwikkeling zorgelijk is. De grote vraag is echter of dit toevallige bevindingen zijn of dat er toch op de een of andere wijze een relatie is met Triple-X.

## Genetic counseling

Na de geboorte van een meisje met Triple-X is de kans op een volgende baby met weer een chromosoomafwijking licht verhoogd; de vrouw komt in een eventuele volgende zwangerschap desgewenst in aanmerking voor invasieve prenatale diagnostiek (een vlokcentest of vruchtwaterpunctie).

## Epiloog

Meisjes met een Triple-X-syndroom zijn in principe gezond en normaal intelligent. Dit kan niet voldoende beklemtoond worden, zeker tegen de achtergrond van de aanduiding syndroom bij Triple-X. Echter, er zijn bepaalde aandachtsgebieden die relevant kunnen zijn in individuele gevallen, en waar het meisje en haar familie hun voordeel mee kunnen behalen. Met deze opmerking in het achterhoofd is het vaak voorkomen van het werkwoord 'kunnen' in bovenstaande tekst verklaard. Veel aandachtsgebieden, zo niet alle, komen ook frequent voor bij kinderen zonder een geslachtschromosomale afwijking. Om onnodige stigmatisering te voorkomen, is zorgvuldigheid over wie op de hoogte van de diagnose moet(en) zijn extra vereist, nog los van de mogelijkheden problemen te voorkomen door adequate begeleiding en behandelbaarheid van eventuele pathologie. Er bestaat momenteel een gevaar voor een vertekend beeld doordat vooralsnog alleen maar specifieke groepen onder de aandacht komen. Dit kunnen bijvoorbeeld kinderen zijn die door een prenataal chromosoomonderzoek zijn gediagnosticeerd vanwege leeftijdsindicatie van de moeder, of meisjes/vrouwen die om uiteenlopende redenen, bijvoorbeeld een vertraagde ontwikkeling of psychiatrische problematiek chromosomaal onderzocht worden. Belangrijk is om het meisje normaal te begeleiden en alleen het chromosoompatroon als kader te betrekken bij mogelijke problemen als dat echt nodig is. Steun van het oudernetwerk is hierbij belangrijk, juist ook vanwege een zorgvuldige en evenwichtige voorlichting aan ouders en bij een eventuele begeleiding door betrokken hulpverleners.

### Aanbevolen literatuur:

Oudernetwerk: [www.triple-x-syndroom.nl](http://www.triple-x-syndroom.nl)

Jacobs PA, Baiki AG, Court-Brown WM, MacGregor TN, Maclean N, Harnden DG. 'Evidence for the existence of the human "super-female".' *Lancet*, 1959, 2, 423-425.

Nielsen J, Nielsen B. Meest actuele info op de Deense website: [www.aaa.dk/turner/engelsk/triplex.htm](http://www.aaa.dk/turner/engelsk/triplex.htm).

Pfeiffer RA, Palm D, & Jochmus. Das Erscheinungsbild der trisomie des X Chromosoms bei Jugendlichen (triple-X-Syndrom) *Monatschrift Kinderheilkunde* 1967; 115(1):9-18.

Ratcliffe S. Long term outcomes in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1999;80:192-5.

Robinson A, Linden MG, & Bender. Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities in Genetic disorders and the fetus; diagnosis, prevention and treatment. A. Milunsky, ed. Baltimore London; the Johns Hopkins Press 1998.

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;60:356-63.

Verp MS, Bombard AT, Simpson JL, Elias S. Parental decision following prenatal diagnosis of fetal chromosome abnormality. *Am J Med Genet* 1988;29:613-22.

Thea van de Velde is, samen met Ida Bakker (zie casus 2), initiatiefnemer van het Triple-X oudercontactnetwerk en van de website [www.triple-x-syndroom.nl](http://www.triple-x-syndroom.nl).

### Adres voor correspondentie

M.Otter (Maarten), psychiater  
SKJPON, afd. Ederhorst,  
psychiatrische behandeling van kinderen en jongeren met een lichte verstandelijke handicap  
Horalaan 5, Postbus 68, 6710 BB Ede, Holland/ the Netherlands