

## **Medische begeleiding van kinderen en volwassenen met het Syndroom van Klinefelter** **Informatie en advies voor (huis)arts en tandarts**

### **Algemeen**

Het syndroom van Klinefelter (SvK) is een geslachtsgebonden chromosoom afwijking die alleen bij jongens en mannen voorkomt. Het is de meest voorkomende chromosoomafwijking.

#### *Karakteristieken*

Het SvK is een vorm van primair testiculair falen. Er is sprake van een tekort aan testosteron vanwege inactiviteit van de Sertoli cellen in de testes, evenals een hoog FSH als gevolg van een tekort aan inhibin (negatieve feedback naar hypofyse).

De kenmerken van het syndroom zijn de kleine testes en een afwezige spermatogenese. De frequentie van verminderde gezichtsbeharing (60-80%), verminderd schaamhaar (30-60%), gynaecomastie (50-75%), kleine penis (10-25%) en een laag testosteron gehalte (65-85%) varieert.<sup>1</sup> Andere symptomen zijn eunuchoidale lichaamsbouw met relatief lange en dunne benen, een spanwijdte die groter is dan de lengte, verminderde spiermassa, en een vrouwelijke vetverdeling.

#### *Oorzaak en voorkomen*

KS heeft een prevalentie van 1 op 500-1000 jongens.<sup>1</sup>

KS wordt in 10% van de gevallen ontdekt voor of bij de geboorte. Bij de resterende gevallen wordt het ontdekt gedurende kindertijd (door de ontwikkeling van een leer/ontwikkelingsachterstand), in de puberteit (door de ontwikkeling van gynaecomastie en de symptomen van hypogonadisme) tot volwassenheid<sup>2</sup> (door het manifest worden van de infertiliteit).<sup>1</sup>

In meer dan tweederde van alle gevallen wordt het SvK veroorzaakt door de klassieke 47,XXY. Maar er komen ook andere varianten voor (48,XXXY/ 48,XXYY/ 49,XXXXY). In het algemeen geldt: hoe meer X'en, hoe ernstiger de verstandelijke beperking, met elke X erbij gaan er ongeveer 15 IQ punten af.<sup>2</sup>

Voor ouders van een kind met SvK is er in het algemeen een laag herhalingsrisico. De kans is hoger bij het stijgen van de maternale leeftijd en mogelijk ook bij het stijgen van de paternale leeftijd. De man met SvK is meestal infertiel.

#### *Gezondheid*

Er zijn een aantal gezondheidsrisico's waar bij SvK rekening moet worden gehouden. Zo is er een hoger risico op osteoporose, het krijgen van borstkanker, veneuze afwijkingen aan de benen en psychiatrische problemen. De ernst van deze aandoeningen wordt mede bepaald door het moment waarop met behandeling door middel van testosteron-injecties is begonnen.

### **Klinische kenmerken**

Een belangrijk deel van de klinische problemen van mensen met SvK is het gevolg van primair testiculair falen.

### *Groei*

Er is een lang slank gestalte met een lengte groter dan 184 cm (met een spanwijdte van de armen gem. 7 cm langer dan de lengte),

### *Ontwikkeling*

Ook hierbij geldt dat de symptomen samenhangen met het uitblijven de testosteron-productie.

#### - Prenataal

Geen. Vaak een toevallsbevinding bij chromosomenonderzoek i.v.m. gebalanceerde chromosoomafwijkingen bij ouders, echo-afwijkingen (nekplooi) of een eerder kind met (andere) chromosoomafwijkingen, of door maternale leeftijd.

#### - Zuigeling:

Geen specifieke kenmerken, soms wordt er een karyogram gemaakt ivm hypospadie, kleine penis, cryptorchisme. Het zijn vaak lieve, stille baby's.

#### - Kind:

Na het 5<sup>e</sup> levensjaar gaat de lengte naar de 75<sup>e</sup> percentiel, terwijl de hoofdomtrek en het gewicht rond 50<sup>e</sup> percentiel blijven. De kinderen zijn verlegen, rustig en initiatiefloos. Vanaf de schoolleeftijd kunnen er leerproblemen ontstaan, veroorzaakt door spraak-taalachterstand (ondanks een normaal IQ) en gedragsproblemen. Ondanks deze problemen is er doorgaans geen sprake van mentale retardatie. Er is een brede range van IQ's onder mensen met het SvK, vergelijkbaar met de normale bevolking. Wel is er opvallend vaak sprake van een VIQ < PIQ.

#### - Puber:

Er is een verlate of incomplete puberteit. Er is een kleine testes door fibrose van de tubuli seminiferi.

#### - Volwassenen:

Er is een androgeentekort, resulterend in verminderd libido, minder spiermassa en minder botmassa. De levensverwachting is niet verkort.

### *Uiterlijke kenmerken*

Op de kinderleeftijd ontstaat de typische gestalte met relatief dunne armen en benen. De penis en testes zijn vaak klein. In de adolescentie wordt de afwijkende lichaamsbouw versterkt. Een derde ontwikkelt gynaecomastie. Er is een verminderde spiermassa en een vrouwelijke vetverdeling en haarverdeling. Bij een minderheid komt hypospadie en cryptorchisme voor. Op volwassen leeftijd kan er sprake zijn van spataderen en ulcera aan de benen.

### *Psyche en gedrag*

Veel mensen met het SvK hebben een boven gemiddeld IQ. Desondanks zijn er vaak leerproblemen met name omdat VIQ < PIQ, verminderde spraak- taalontwikkeling (bij zo'n 40% van de SvK patiënten)<sup>4</sup>, en een slecht korte termijn geheugen met verminderde recall. Er is een verhoogde incidentie van dyslexie en ADHD. Mensen met het SvK hebben vaker psychiatrische aandoeningen als angststoornissen, psychoses en depressie.

Het verminderde zelfbeeld wat veel mensen met SvK van zichzelf hebben (door de combinatie van hun vrouwelijke voorkomen, minder goede motoriek, en spraak- en taalproblemen) dragen bij aan het ontstaan van psychiatrische problematiek.

### **Gezondheidsproblemen**

SvK gaat gepaard met een aanzienlijk aantal ziekten, die deels terug te voeren zijn op de androgeendeficiëntie. De gevolgen van de androgeendeficiëntie kunnen worden behandeld

met hormooninjecties testosteron maar het heeft geen effect op de vruchtbaarheid. Het meest gunstige moment om hiermee te beginnen is bij de start van de puberteit (rondom 11<sup>e</sup>/ 12<sup>e</sup> levensjaar). De effecten van het tijdig beginnen van de testosteron-injecties is dat er een normale puberteit kan worden doorgemaakt met ook de ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken. Het heeft ook een gunstig effect op de botmineralisatie. Indien de diagnose pas op volwassen leeftijd wordt gesteld, hebben testosteron injecties een positief effect op stemming en gedrag, spiermassa en kwaliteit van de botten. Bijwerkingen van de testosteron-injecties zijn gewichtstoename, acne, OSAS en verlaging van de HDL-waarden. Patiënten met SvK hebben hun leven lang de testosteron-injecties nodig.

Specifieke gezondheidsproblemen van patiënten met SvK:

Aandoening	Uitleg
Maligniteiten	<p>Borstkanker is zeldzaam bij mannen. De incidentie is &lt;1:100 000. Het risico op borstkanker is minstens 20x zo groot bij mannen met SvK, de incidentie ligt rond de 1:5000. Dit risico is groter dan bij andere mannen maar kleiner dan bij vrouwen; dit is te laag om voor borstkanker te screenen. Het hebben van gynaecomastie lijkt een risicofactor voor het krijgen van borstkanker.</p> <p>Ook is er een verhoogde kans op het krijgen van teelbalkanker. De typische patiënt is dan tussen de 15 en de 30 jaar. Bij kinderen is het risico op mediastinale tumoren zo'n 500 keer vergroot.<sup>4</sup></p>
Auto-immuunziekten	<p>Er is een verhoogde incidentie van auto-immuun ziekten als SLE, reuma en de ziekte van Sjögren.</p>
Diabetes Mellitus	<p>Hypogonadisme kan leiden tot abdominale adipositas (bij 50% van SvK patiënten), en verhoogd zo het risico op het metabool syndroom (46% van de SvK patiënten) en diabetes type 2 (10-39% van de SvK patiënten).<sup>4</sup></p>
Veneuze stelsel	<p>Mannen met het SvK hebben meer veneuze afwijkingen. Zo hebben zij vaker spataderen welke vaak ernstig zijn en ontstaan op jonge leeftijd. Er is een 10x-20x verhoogde prevalentie van veneuze ulcera en een verhoogde kans op DVT en longembolie. Deze veneuze ziekten zijn misschien te wijten aan een defect in de basale membraan van de veneuze kleppen of onderliggende hypercoagulabiliteit</p>
Gebit	<p>Veertig procent van de mannen met KS lijdt aan taurodontisme, wat een verbreding van de tanden door een toename van de pulpa wil zeggen. Deze aandoening komt in de normale bevolking bij 0.5%-3.0% van de mensen voor. Hierdoor breken de tanden sneller af dan normaal. Hoe meer X chromosomen hoe erger deze stoornis zich manifesteert.<sup>1</sup></p>
Bewegingsapparaat	<p>Androgeendeficiëntie is een belangrijke risicofactor voor osteoporose en verminderde spiermassa en -kracht. Zo'n 5-40% van de SvK patiënten heeft osteopenie, zo'n 10% osteoporose.<sup>4</sup></p> <p>Testosteronsubstitutie therapie verbetert de botmineralisatie. De</p>

	behandeling met androgenen heeft eveneens een gunstige invloed op de spiermassa en –kracht. Later geldt enkel de preventie van verder botverlies en fracturen. Door de osteoporose is er een risico op fracturen zo'n 2-40x verhoogd <sup>4</sup> , voornamelijk aan de heup, ruggenwervel en pols. Osteoartrose wordt ook meer gediagnosticeerd bij KS.
Overig	Pneumonie, COPD, astma, levercirrose, huidinfecties, eczeem, urogenitale infecties, congenitale malformaties van het hart en de genitaliën en niet ingedaalde testikels worden meer gevonden bij mannen met SvK. <sup>3</sup>

**Meer informatie:**

1. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. Arch Intern Med. 1998 Jun 22;158(12):1309-14
2. Visootsak J, Aylstock M, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila). 2001 Dec;40(12):639-51
3. Bojesen A., Juul S., Birkebæk N.H., Gravholt C.H.: Morbidity in Klinefelter Syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91(4): 1254–1260.
4. Groth K.A., Skakkebaek A, Høst C., Gravholt C.H., Bojesen A. Klinefelter syndrome – a clinical update. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 98(1): 20-30.