

Klinefelter Syndroom

Leidraad voor diagnostiek en behandeling

Eerste versie mei 2015

Revisie juli 2016

Tot stand gekomen:

Mede naar aanleiding van het rapport Kwaliteitscriteria Klinefelter Syndroom vanuit patiëntenperspectief, HOB, juli 2012, in samenwerking met HOB (Het OndersteuningsBureau)

Auteurs:

Dr. Pim de Ronde (endocrinoloog)

Prof. dr. Hanna Swaab (klinisch (neuro)psycholoog), Universiteit Leiden

Dr. Jacques Giltay (klinisch geneticus), UMC Utrecht

hebben gezamenlijk een eerste versie geschreven gebaseerd op een concept van Dr. Hester van Wieringen (kinderarts).

Dr. Paul Voorhoeve (kinderarts-endocrinoloog), Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen,

Dr. Sabine Hannema (kinderarts-endocrinoloog), LUMC, namens de Sectie voor Kinderendocrinologie (SEK) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK),

Dr. Marij Dinkelman-Smit (uroloog), Erasmus MC Rotterdam,

Dr. Kathleen D'Hauwers (uroloog), RUMC Nijmegen,

Dr. Andreas Meißner (uroloog), AMC Amsterdam,

Dr. Sophie van Rijn (neuropsycholoog onderzoeker), Universiteit Leiden,

Drs. Willem Boellaard (uroloog), Erasmus MC Rotterdam,

Prof. dr. Martin den Heijer (endocrinoloog), VUMC, Amsterdam

Hebben, samen met de auteurs, de eerste versie grondig gelezen en voorzien van suggesties voor aanvullingen en verbeteringen.

Bedoeld voor:

Hulpverleners: artsen, psychologen, pedagogen en anderen die hulp verlenen aan jongens en mannen met Klinefelter

Status van de Leidraad:

De Leidraad is een dynamisch document dat zoveel mogelijk is gebaseerd op wetenschappelijke evidentie. De bovenstaande groep auteurs heeft het voornemen de Leidraad regelmatig te herzien, bij voorkeur eens per 2 jaar als er betekenisvolle nieuwe inzichten zijn vanuit wetenschappelijk onderzoek of op basis van consensus door klinische ervaring.

Inhoud

1. Achtergronden van het syndroom van Klinefelter	3
1.1 Genetica en epidemiologie	3
1.2 Lichamelijke kenmerken	4
1.3 Endocrinologie	5
1.4 Vruchtbaarheid	5
1.5 Neurocognitieve, didactische en sociale ontwikkeling, psychopathologie	5
2. Het stellen van de diagnose	8
3. Follow up en behandeling op de kinderleeftijd	10
4. Testosteronbehandeling	13
4.1 Behandeling bij micropenis	13
4.2 Behandeling In de puberteit	13
4.3 Behandeling op volwassen leeftijd	14
4.4 Behandeling en fertiliteit	15
4.5 Toedieningsvormen	16
4.6 Nadelen van testosterongebruik	16
5. Kinderwens	18
5.1 Testis histologie	18
5.2 TESE	18
5.3 Experimentele behandeling	19
6. Gynaecomastie	21
7. Risico op maligniteiten	22
8. Samenvatting en adviezen	23
9. Literatuur	28

1 Achtergronden van het syndroom van Klinefelter

1. 1 Genetica en epidemiologie

Het Klinefelter syndroom is het gevolg van een extra X-chromosoom in het genoom van de lichaamscellen. Het extra X-chromosoom is in iets meer dan de helft van de gevallen het gevolg van nondysjunctie in de meiose I of II in de eicel, in iets minder dan de helft door meiose I-nondysjunctie in de zaadcel. Alleen het voorkomen van meiose II nondysjunctie in de eicel is gerelateerd aan een hogere leeftijd van de moeder (Giltay & Maiburg, 2010).

De precieze wijze waarop de aanwezigheid van het extra X-chromosoom leidt tot de syndroom kenmerken is niet bekend, maar de laatste jaren wordt steeds meer bekend over het functioneren van genen gelokaliseerd op het X-chromosoom. Mogelijk is er een relatie met onvolledige inactivatie van het extra X-chromosoom: een aantal genen op met name de korte arm (de zogenaamde pseudo-autosomale regio) blijven actief en er is derhalve een surplus aan genetische signalen door trisomie van deze genen. Er zijn publicaties die de ernst van de verschijnselen koppelen aan variatie in de zogenaamde CAG-repeat van het gen voor de androgeenreceptor (gelegen op het X-chromosoom); hoe langer deze repeat, hoe opvallender de lichamelijke verschijnselen én bijzondere sociale kenmerken (Chang et al., 2015; Zinn et al., 2005; Zitzmann, Depenbusch, Gromoll & Nieschlag, 2004). Dit kon in een andere studie echter niet bevestigd worden (Stemkens et al., 2006).

De herkomst van het extra X-chromosoom speelt mogelijk een belangrijke rol; in sommige studies wordt beschreven dat wanneer dit van de vader afkomstig is er significant meer ontwikkelingsproblemen gemeld worden (zowel bij de motoriek als spraak/taal), in vergelijking met een extra X-chromosoom afkomstig van de moeder. Ook de lengtegroei wordt mogelijk beïnvloed door de parentale imprinting van het extra X-chromosoom, waarbij een vaderlijk X-chromosoom de eindlengte bevordert (Stemkens et al., 2006) en gepaard gaat met een latere start van de puberteit (Wikstrom, Painter, Raivio, Attomaki & Dunkel, 2006). Ook zou X parentale imprinting een rol spelen bij insuline gevoeligheid (Zitzmann et al., 2015). Andere studies bevestigden deze effecten echter niet (Chang et al., 2015; Skakkebaek et al., 2014).

Mozaïek Klinefelter syndroom komt relatief veel voor, in 10-15% van de mannen met Klinefelter syndroom (m.n. 46,XY/47,XXY). Over het algemeen leidt mozaïcisme tot een milder fenotype en is hierbij soms sprake van enige zaadcelproductie.

Personen met 48,XXXXY of zelfs 49,XXXXXY zijn beschreven. Zij hebben over het algemeen een meer uitgesproken phenotype m.n. grotere leer- en spraak-/taal moeilijkheden, en daarnaast meer faciale anomalieën (hypertelorisme, epicanthus, simpele oorvorm, prognathie) en skeletafwijkingen zoals een proximale synostose van radius en ulna (Simpson et al., 2003; Tartaglia, Ayari, Howell, D' Espagnier & Zeitler, 2011).

De incidentie is 1,3 - 1,5 per 1000 geboorten in de algemene bevolking (Bojesen, Juul & Gravholt, 2003; Ratcliffe, 1999). De incidentie bij spontane abortus is 1%. Bij 10 tot 15% van de mannen met azoöspermie wordt de diagnose Klinefelter syndroom gesteld (Palermo et al., 1999; Pina-Neto et al., 2006). De herhalingskans bij een volgende zwangerschap voor ouders die een zoon met Klinefelter syndroom hebben is <1%.

Het Klinefelter syndroom leidt in bijna alle gevallen vroeger of later tot hypergonadotroop hypogonadisme. Dit leidt op zijn beurt weer tot een belangrijk aantal symptomen van het Klinefelter syndroom zoals osteoporose en het metabool syndroom. In het algemeen kan gesteld worden dat de symptomatologie van het Klinefeltersyndroom deels te verklaren is door de chromosomale afwijking en deels door het hypogonadisme.

1.2 Lichamelijke kenmerken

Bij de geboorte heeft een klein deel van de baby's met Klinefelter syndroom één of meer belangrijke congenitale afwijkingen, zoals een palatoschisis of een hernia inguinalis. Er is een licht verhoogde kans op cardiale afwijkingen (m.n. aortastenose) gemeld en genitale aanlegstoornissen (m.n. hypospadie). Ook omphalocèle, pes equinovarus en colobomen worden genoemd als geassocieerde afwijkingen (Ratcliffe, 1999; Simpson et al., 2003). Van geen van deze aangeboren afwijkingen is echter aangetoond dat ze significant vaker voorkomen bij Klinefelter syndroom.

Een micropenis komt wel voor, maar meestal is dat op de kinderleeftijd niet opvallend. Niet ingedaalde testes zijn mogelijk wél een belangrijk diagnostisch teken. In één publicatie wordt bij 37% van 19 jongens met Klinefelter melding gemaakt van cryptorchisme bij geboorte of ascenderende testes in latere jaren, vergeleken met 1% van de controlegroep (Ratcliffe, 1999). Andere studies rapporteren lagere percentages van cryptorchisme, 0% in 55 (Zeger et al., 2008) en 14% in 150 jongens met Klinefelter syndroom (Aksglæde, Skakkebaek, Almstrup & Juul, 2011).

Gemiddeld zijn lengte en gewicht van jongens met Klinefelter syndroom bij geboorte in de laag normale range. De schedelomtrek ligt over het algemeen tussen de P10 en P25. Tussen het 5^e en 8^e jaar is er een gemiddeld hogere groeisnelheid door een relatief grote toename van de beenlengte (Ratcliffe, 1999). De puberteitsgroeispuurt is vaak minder uitgesproken, met een relatief minder grote toename van de ruglengte (Chang et al., 2015). De eindlengte is relatief groot, mogelijk door het laat sluiten van de epifyseplaten in de lange pijpbeenderen, door onvoldoende invloed van oestradiol en testosteron, hoewel een studie laat zien dat de skeletleeftijd tijdens de puberteit normaal vordert (Wikstrom et al., 2006). Daarnaast wordt de grote eindlengte mogelijk mede veroorzaakt door een 'overdosis' van het groeibevorderende SHOX-gen, dat gelegen is in de pseudoautosomale regio van de geslachtschromosomen (Blaschke & Rappold, 2006; Kanaka-Gantenbein et al., 2004). Onbehandelde jongens krijgen smallere schouders, bredere heupen en neigen tot abdominale vetzucht (Simpson et al., 2003).

Er komt in verhoogde mate scoliose en kyfose voor door ligamentaire hyperlaxiteit, ribanomalieën en sacralisatie van lumbale wervels. Ook thoraxvormafwijkingen en pes planus worden meer gezien. Er is overgroei van de proximale radius en ulna, maar synostose met bewegingsbeperking treedt meestal niet op bij 47,XXY Klinefelter syndroom (wel bij mannen met 48,XXXYY).

De fenotypische variatie bij mannen en jongens met het syndroom van Klinefelter is groot. De uiterlijke kenmerken zijn zelden klinisch evident en maken dat een diagnose a vue op basis van uiterlijke kenmerken vaak niet mogelijk is.

1.3 Endocrinologie

In de vroege kinderleeftijd zijn er meestal geen duidelijke hormonale afwijkingen. Nauwkeurig onderzoek in de eerste levensmaanden toont echter wel een lager testosterongehalte, een relatief kortere penislengte en kleiner testisvolume. (Cabrol et al., 2011; Lahlou, Fennoy, Carel & Roger, 2004; Ross et al., 2005).

De startleeftijd voor de puberteit is meestal normaal, maar ook pubertas praecox komt voor. In de puberteit stijgt het testosterongehalte aanvankelijk meestal, maar midpubertair stagneert dit en blijft meestal in de laag-normale range. LH- en FSH-waarden zijn hierbij verhoogd (Aksglaede et al., 2011; Salbenblatt et al., 1985; Wikstrom et al., 2004). Er is een normale progressie van de puberteit en voldoende ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken (Salbenblatt et al., 1985; Wikstrom et al., 2006). Vrijwel altijd blijven de testes klein (1-7 ml) (Aksglaede et al., 2011, Bak et al., 2012), ook bij een verder normale puberteitsontwikkeling. Zowel weke als vaste testisconsistentie op volwassen leeftijd komt voor. De grootte van de penis is meestal normaal.

Jongens met Klinefelter syndroom hebben een relatief hoge oestrogenspiegel ten opzichte van testosteron (Salbenblatt et al., 1985; Aksglaede, Petersen, Main, Skakkebaek & Juul, 2007). Dit leidt tot groei van mamma-klierweefsel in 50-75% van de adolescenten, en bij 20% van de jongeren tot een duidelijk zichtbare gynaecomastie. Onbehandeld is er vaak een vrouwelijk beharingspatroon en een feminiene habitus, de baardgroei is minder en de stem is soms niet voldoende verlaagd. De feminiene habitus met centrale obesitas geeft een hogere kans op metabool syndroom en type 2 diabetes (Bojesen, Juul, Birkebaek & Gravholt, 2006a).

Door een verlaagd testosterongehalte is er vaak sprake van snellere vermoeidheid, minder spierkracht en weinig libido. Er is gemiddeld een verlaagde piekbotmassa met daardoor hogere kans op osteoporose op volwassen leeftijd. Er kan sprake zijn van een milde normocytair anemie als gevolg van het androgeentekort.

1.4 Vruchtbaarheid

Het moment in het leven waarop de diagnose Klinefelter syndroom gesteld wordt, het fenotype van de aandoening en de zorgvraag over onvruchtbaarheid van het individu, zijn partner of zijn ouders, bepalen de overwegingen rondom het omgaan met de gestoorde vruchtbaarheid die verbonden is aan Klinefelter syndroom. Onder paragraaf 3.1 Puberteit, 4.4 Testosteron behandeling in relatie tot fertiliteit en 5 Kinderwens wordt dieper ingegaan op overwegingen rondom fertiliteit preservatie en behandeling.

1.5. Neurocognitieve, didactische en sociale ontwikkeling, psychopathologie

Het intelligentieniveau van jongens en mannen met Klinefelter is wisselend, maar meestal in de normale range. Wel is er vaak een discrepantie tussen het performale en het verbale IQ, waarbij dit laatste gemiddeld 10 punten lager is (Geschwind, Boone, Miller & Swerdloff,

2000; Ratcliffe, 1999). Het intelligentieniveau verschilt dus meestal van andere kinderen uit hetzelfde gezin. Daarnaast kunnen er gedurende het hele leven problemen zijn bij de coördinatie van grove en fijne motoriek (Geschwind et al., 2000; Boada, Janusz, Hutaff-Lee & Tartaglia, 2009). Over het algemeen lijkt de motorische ontwikkeling bij Klinefelter niet optimaal, er wordt vaak gesignaleerd dat er sprake is van motorische onhandigheid waardoor sporten niet populair is bij jongens en mannen met Klinefelter. Veel jongens met Klinefelter tonen een vertraagde motorische ontwikkeling en gaan bijvoorbeeld laat lopen.

Bij veel jongens met het syndroom van Klinefelter zijn gedurende de hele jeugd de gevolgen zichtbaar van specifieke problemen bij de spraak-/taalverwerving (50-80%), bij rekenen, en bij concentratie en uitvoerende taken die gestuurd worden vanuit de frontale cortex (50%). De taalontwikkeling verloopt meestal vertraagd, waarbij de expressieve taal met name achterblijft. Er worden daarnaast problemen in de articulatie gerapporteerd, evenals woordvindingsproblemen. Er zijn vooral problemen in de verbale expressie, het verbale geheugen en het verbale begrip. Op school zijn er aanvankelijk vaak specifieke problemen in het lezen, spellen en schrijven, terwijl het rekenen goed gaat.

Volgens sommige onderzoeken is de kans dat er problemen ontstaan bij de talige vakken op school ongeveer 70-80%. Zo'n 50-75% van de kinderen zou voldoen aan de criteria van dyslexie (Bender, Puck, Salbenblatt & Robinson, 1986; Graham, Bashir, Stark, Silbert & Waltzer, 1988; Simpson et al., 2014), terwijl 92% moeite met leren lezen heeft (Geschwind et al., 1998). Deze aan de taalontwikkeling gerelateerde problemen leiden er vaak toe dat op latere leeftijd de leerproblemen zich verbreden naar andere domeinen, zoals wiskunde, ten gevolge van moeite met probleemoplossend denken en integratie van kennis. Er lijken een aantal dysfunctionele neurocognitieve domeinen aan de basis te liggen van de (leer)problematiek, nl. moeite met auditief verwerken van informatie, problemen in het verbale geheugen (Graham et al., 1988), en executieve dysfuncties (Van Rijn & Swaab, 2015). Daarnaast is de verwerking van informatie trager bij jongens met Klinefelter, net als bij kinderen met 'gewone' dyslexie, waardoor snelle sequentiële verwerking in alle modaliteiten wordt gehinderd en dus ook in de auditieve modaliteit.

De executieve dysfuncties worden gezien op het gebied van inhibitie, mentale flexibiliteit, werkgeheugen en aandachtsregulatie (Boada et al., 2009; Van Rijn et al., 2015). Dit uit zich in problemen in het controleren van gedrag, remmen van impulsen, negeren van irrelevante prikkels, schakelen tussen opdrachten en informatie vasthouden om te bewerken. Een tekort aan grip op emoties, gedachten en gedrag als gevolg hiervan, kan leiden tot onvoldoende mogelijkheden om adequaat te reageren in – vaak onvoorspelbare en oncontroleerbare – sociale situaties.

Onderzoek toont aan dat sociaal-emotionele informatieverwerking bij jongens en mannen met Klinefelter syndroom vaak anders verloopt: zij hebben meer moeite met herkennen van sociaal-emotionele signalen zoals gezichtsuitdrukkingen, en met emoties bij zichzelf herkennen en uiten, en vinden het vaak lastig zich te verplaatsen in de gevoelens en gedachten van anderen (Van Rijn, Swaab, Aleman & Kahn, 2008; Van Rijn, Stockmann, van Buggenhout, van Ravenswaaij-Arts & Swaab, 2014a).

Recente studies laten zien dat jongens en mannen met Klinefelter een groot risico hebben op het ontwikkelen van sociale problemen. Verlegenheid, een hoge mate van sociale angst, sociale impulsiviteit en neiging tot sociale afzondering en kenmerken van autisme komen

voor (Van Rijn et al., 2008; van Rijn et al., 2014b). Verschillende onderzoeken laten zien dat ongeveer 25% van de jongens met Klinefelter in de 'milde' tot 'ernstige' range scoren op screeningsvragenlijsten voor autisme (Tartaglia, Cordeiro, Howell, Wilson & Janusz, 2010; Van Rijn et al., 2014b). Een diagnose van autisme werd aangetoond bij 27% van de jongens uit een groep van 51 met Klinefelter syndroom, evenals een hoog risico op ADHD (63%), terwijl bij 65% een taalontwikkelingsstoornis werd gediagnosticeerd en er zelfs bij 12% van de jongens gesproken kon worden van psychotische symptomen (Bruining, Swaab, Kas & Van Engeland, 2009). Men moet zich echter realiseren dat hoewel 50% van de onderzochte groep geïdentificeerd is door prenatale diagnostiek, deze bevindingen niet zonder meer kunnen worden gegeneraliseerd naar de totale populatie van jongens met Klinefelter syndroom. Desalniettemin laat grootschalig onderzoek naar medische ontslagdiagnoses onder 860 jongens en mannen met Klinefelter syndroom zien dat er een 3 tot 4 maal verhoogd risico op psychotische aandoeningen, een 6-maal verhoogd risico op ADHD, en een 6-maal verhoogd risico is op autisme (Cederlof et al., 2014).

De taalproblemen worden vanzelfsprekend in verband gebracht met de sociale problematiek bij jongens met Klinefelter syndroom. Het is echter waarschijnlijk dat ook executieve functieproblemen in hoge mate bijdragen aan de sociale problematiek. Moeite met het verlenen van betekenis aan sociale informatie, namelijk moeite met het interpreteren van visuele sociale informatie zoals emoties op gezichten en inschatten en begrijpen van emoties en gedachten van anderen (Van Rijn, Swaab, Aleman & Kahn, 2006), vormt ook een belemmerende factor in sociale interacties.

2 Het stellen van de diagnose

In ongeveer 10% van de individuen is er sprake van een prenatale diagnose, in minder dan 10% wordt de diagnose gesteld voor de puberteit en in naar schatting een kwart van de mannen op de volwassen leeftijd. De prevalentie van Klinefelter syndroom wordt geschat op 3% in populaties van mannen die vruchtbaarheidsonderzoek laten doen in verband met uitblijven van spontane zwangerschap en 10% in mannen met azoöspermie (Bojesen et al., 2003). Momenteel wordt waarschijnlijk ongeveer de helft van de jongens en mannen met Klinefelter niet als zodanig gediagnosticeerd (Herlihy, Halliday, Cock & McLachlan, 2011), terwijl er een kans is dat zij in zorg zijn wegens de problematiek die onderdeel uitmaakt van het syndroom, zoals taalontwikkelingsstoornissen, aan taal gerelateerde leerproblemen, aandachtsproblemen, sociale problemen en onvruchtbaarheid.

Als men op de kinderleeftijd op basis van de uiterlijke en gedragskenmerken de diagnose vermoedt en met zekerheid de diagnose wil stellen, dient chromosoomonderzoek te worden ingezet. De diagnose kan worden gesteld door middel van genoomonderzoek zoals SNP array of klassieke karyotypering. Deze laatste methode, al of niet uitgebreid met interfase FISH onderzoek in andere weefsels zoals huid, wangslimvlies of urinesediment, is geschikter om na te gaan of er sprake is van een mozaïek Klinefelter syndroom.

Kleine testes vormen op volwassen leeftijd als indicator van het syndroom het meest betrouwbare kenmerk. Op volwassen leeftijd kan men bij verdenking op de diagnose beginnen met het bepalen van de plasmaconcentraties van de gonadotrofines (LH en FSH) en testosteron. Kenmerkend voor het syndroom van Klinefelter zijn een (licht) verlaagde concentratie van testosteron, en evident verhoogde concentraties van LH en FSH, waarbij het FSH vaak nog meer verhoogd is dan het LH. Oestradiol is vaak verhoogd. Een normale concentratie van FSH sluit de diagnose praktisch uit. De diagnose dient te worden bevestigd met genoomonderzoek.

Tabel 1: kenmerken op basis waarvan de diagnose Klinefelter syndroom dient te worden overwogen. Let op: een enkel symptoom is zelden voldoende om de diagnose te overwegen, een clustering van symptomen maakt de diagnose waarschijnlijker, waarbij op volwassen leeftijd kleine testikels, azoöspermie/ ernstige oligozoöspermie en hypergonadotroop hypogonadisme praktisch obligaats zijn. Bij beoordeling van de cognitieve en psychosociale ontwikkeling dienen 1^e graads familieleden als maatstaf.

<p>Kinderleeftijd</p>	<p>Micropenis</p> <p>Cryptorchisme</p> <p>Laat behalen van motorische mijlpalen</p> <p>Spraak/taalachterstand</p> <p>Leerproblemen</p> <p>Sociale of emotionele problemen</p> <p>Gedragsproblemen (zoals kenmerken van autisme en ADHD)</p> <p>Grote lengte/lengte boven target height range</p>
<p>Puberteit</p>	<p>Verlate, vertraagde of stagnerende puberteit</p> <p>Kleine testikels</p> <p>Gynaecomastie</p> <p>Leerproblemen</p> <p>Sociale of emotionele problemen</p> <p>Gedragsproblemen (zoals kenmerken van autisme en ADHD)</p>
<p>Volwassen leeftijd</p>	<p>Eunuchoid habitus</p> <p>Gynaecomastie</p> <p>Kleine testes</p> <p>Azoöspermie/ernstige oligozoöspermie</p> <p>Hypergonadotroop hypogonadisme</p> <p>Seksuele disfunctie</p> <p>Osteoporose</p> <p>Sociale of emotionele problemen</p> <p>Gedragsproblemen (zoals tot uiting komt in moeite met werk/leren)</p>

3 Follow up en behandeling op de kinderleeftijd

Een grote groep jongens met Klinefelter syndroom maakt waarschijnlijk een normale ontwikkeling door, en volgt zonder meer een opleiding in overeenstemming met de gezinsachtergrond. Ernstige mentale retardatie komt niet veel voor. De gegevens uit sommige onderzoeken laten zien dat met extra begeleiding op school de carrière-planning op de late tienerleeftijd normaal kan zijn en er geen sprake hoeft te zijn van een verhoogde incidentie van gedragsproblemen of psychische problematiek (Nielsen, 1990; Simpson et al., 2003).

0-1 jaar

Op de zuigelingenleeftijd heeft ruim de helft van de kinderen met 47,XXY een lichte achterstand in motorische ontwikkeling (zowel grove als fijne motoriek); het zijn rustige, afwachtende baby's met neiging tot romphypotonie, voorkeursstand van het hoofd waardoor een afgeplatte schedel ontstaat en een expressie-arm gelaat (Ross et al., 2008). Indien nodig kan behandeling door een kinderfysiotherapeut worden gestart. Voedingsproblemen komen niet in verhoogde mate voor.

Als er sprake is van een micropenis dient behandeling met androgenen te worden overwogen, zie paragraaf 4.1.

1-4 jaar

Op de peuterleeftijd blijken er regelmatig moeilijkheden met het plannen van de motoriek (motore dyspraxie), kinderen blijven wat passief en onhandig, en een kwart van hen heeft een aantoonbare motorische achterstand. Zo nodig kan behandeling door een kinderfysiotherapeut worden gestart.

Na de babyleeftijd kan duidelijk worden dat de spraakontwikkeling achter blijft, zowel in taalbegrip als taalproductie, waarbij met name de taalproductie aangedaan lijkt (Boada et al., 2009). De helft van de jongens heeft een vorm van spraak-/taal-achterstand. De eerste woordjes komen bij 18-24 maanden (Simpson et al., 2003). Ook kunnen er articulatieproblemen zijn. De taalproblemen kunnen een aanleiding zijn om diagnostiek naar de taalontwikkeling te doen en vroegtijdig de taal te stimuleren. Het is aan te bevelen de noodzaak voor het verrichten van taal- spraak onderzoek zo rond de 3^e verjaardag te overwegen. Bij een dergelijk onderzoek kan er ook aandacht zijn voor de sociale ontwikkeling. Samenhangend met de communicatieve problemen en sociale verlegenheid is er vaker sprake van plotselinge emotionele buien.

Overwogen kan worden om op 4-jarige leeftijd (of eerder indien ouders problemen aangeven) een psychologische screening te laten verrichten en bijvoorbeeld middels de Child Behavior Checklist (CBCL, vragenlijst voor sociaal emotionele gezondheid) na te gaan of de ouders problemen bij het functioneren ervaren. Bij zogenaamde klinische scores in deze vragenlijst kan verdere diagnostiek verricht worden, waar bij voorkeur neuropsychologisch onderzoek onderdeel van is.

4-11 jaar

Ook in deze leeftijdsfase uiten zich de spraak- en taalmoeilijkheden. Er zijn woordvindingsproblemen, moeite met het formuleren van zinnen en vertellen van een verhaal. Driekwart van de jongens heeft moeite met leren lezen (leesapraxie of dyslexie). Er

wordt geschat dat 2-5 % van de jongens met dyslexie Klinefelter syndroom heeft (Geschwind et al., 2000).

Ook een verminderde rekenvaardigheid wordt genoemd in de hogere groepen van het basisonderwijs, mogelijk samenhangend met het feit dat uitleg niet begrepen of gevolgd wordt en dat er bij rekenen verbale bewerkingen van informatie nodig zijn en verbaal geheugen van belang is. Het korte termijn geheugen kan zwak zijn, en er kunnen verschijnselen zijn van verminderde concentratie en snel afgeleid zijn door omgevingsprikkels, al of niet gepaard gaande met hyperactiviteit (Geschwind et al., 2000). Auditieve informatieverwerking verloopt vaak moeilijk, het leren wordt positief ondersteund door de vaak relatief sterke visuele informatieverwerking, waardoor visuele ondersteuning bij het leren kan helpen (Simpson et al., 2003).

Het leren kan daarnaast ook belemmerd worden door executieve dysfuncties, die zich uiten in zwakke inhibitie en mentale flexibiliteit, moeite met de aandachtsregulatie en werkgeheugenproblemen (Van Rijn et al., 2015).

Op de kinderleeftijd maken jongens met Klinefelter syndroom minder makkelijk vrienden. Zij houden vaak niet zo van sporten en voelen zich motorisch vaak onhandig. Ze kunnen teruggetrokken gedrag vertonen, moeite hebben met veranderingen en faalangstig zijn. Er is moeite om "tussen de regels door te lezen", woorden worden letterlijk genomen en grappen/woordspelingen slecht begrepen.

Overwogen kan worden om op transitie momenten (leeftijd 7-8 jaar en 11-12 jaar) de sociaal emotionele ontwikkeling (middels Child Behavior Checklist (CBCL), Social Responsiveness Scale voor kinderen (SRS) en/of Sociaal Emotionele Vragenlijst (SEV) en executieve functies (middels Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) te laten screenen. Deze instrumenten zijn bij de bekende testuitgevers te verkrijgen. Bij zogenaamde klinische scores op deze vragenlijsten kan verdere diagnostiek verricht worden, waar bij voorkeur neuropsychologisch onderzoek onderdeel van is.

Puberteit

Het zelfgevoel kan verlaagd zijn, ook door lusteloosheid en snelle vermoeidheid. Leerproblemen komen frequent voor (Close, Fennoy, Smaldone & Reame., 2015) en kunnen, wanneer niet onderkend en behandeld, tot achterstand op school leiden. Soms worden deze jongens gepest. Eventueel vroegtijdige schoolverlating kan het gevolg zijn.

Omdat de eisen vanuit de sociale omgeving toenemen in de puberteit, en de rol van 'peers' belangrijker wordt, kan sociale vaardigheidstraining ondersteunend zijn in deze ontwikkelingsfase, gericht op het omgaan met moeite in sociale informatieverwerking. Omdat executieve functies doorrijpen tot ver in de adolescentie, kan neuropsychologisch onderzoek helpen om zorg en ondersteuning op maat te organiseren wanneer er zorgen over gedrag en leren zijn in de puberteit.

Er wordt melding gemaakt van frequenter voorkomen van psychische beelden zoals depressie, aan autisme verwante stoornissen en psychose (Bruining et al., 2009; Van Rijn et al., 2008; Cederlof et al., 2014).

Overwogen kan worden om vanaf de leeftijd van 9 a 10 jaar jaarlijks een controle bij de kinderarts te plannen, met lichamelijk onderzoek. Dit biedt de kinderarts de kans om de jongen met Klinefelter syndroom en zijn ouders geleidelijk te informeren over de aanvang en de progressie van de puberteit.

Tevens kan overwogen worden om vanaf het begin van de puberteit jaarlijks LH, FSH en testosteron te bepalen (uit bloedafname vroeg in de ochtend). Er is geen consensus over de consequenties die aan deze uitslagen verbonden moeten worden. Deze uitslagen kunnen helpen bij de besluitvorming rondom androgeenbehandeling (Aksglaede & Juul, 2013). Het besluit tot behandeling met androgenen dient echter niet uitsluitend op basis van de laboratoriumuitslagen genomen te worden (zie paragraaf 4.2). De uitslagen van gonadotrofinen en testosteron bepalingen hebben geen voorspellende waarde voor de aanwezigheid van zaadcellen in het ejaculaat of een testisbiopt (Wikström & Dunkel, 2008).

Het is niet duidelijk wat het optimale moment is bij jongens of mannen met Klinefelter syndroom om vruchtbaarheidsanalyse in te zetten. Mogelijk is er een “window of opportunity” vroeg in de puberteit waarbij er bij sommige individuen nog voldoende focale spermatogenese is om semen cryopreservatie uit het ejaculaat te verrichten. Bij voortschrijden van tubulaire degeneratie en Sertoliceldysfunctie bij oplopen van de leeftijd zou de spermatogenese kunnen afnemen met azoöspermie tot gevolg. Testiculaire sperma extractie uit een testisbiopt (TESE) is een haalbare alternatieve methode van fertiliteitspreservatie met goede resultaten bij adolescenten met Klinefelter syndroom met een azoöspermie (review Metha & Paduch, 2012). Een studie van Plotton et al. (2015) liet echter zien dat de sperm retrieval rate (SRR) van TESE niet significant hoger was bij 25 adolescenten met niet-mozaïek Klinefelter syndroom (15-23 jr) in vergelijking tot 16 patiënten in de leeftijd van 25-39 jaar (zie ook hoofdstuk 5 Kinderwens).

Het is belangrijk te bedenken dat het merendeel van de diagnoses gesteld wordt na de puberteit en dat ouders van adolescenten met Klinefelter syndroom mogelijk meer overtuigd zijn van het nut van fertiliteitsonderzoek en -preservatie dan de jongen zelf (Rives et al., 2013; Paduch, Bolyakov, Cohen & Travis, 2009). Daarnaast kan het fenotype van het individu met Klinefelter syndroom meewegen in de overweging of actieve kinderwens en vaderschap in de toekomst een rol zal spelen die de psychische belasting van semenanalyse en confrontatie met onvruchtbaarheid in de puberteit rechtvaardigt.

Het wordt aanbevolen om vanaf de leeftijd van 12 a 13 jaar onder zorgvuldige begeleiding en in nauw overleg met de jongen met Klinefelter syndroom en zijn ouders vruchtbaarheidsproblemen die inherent zijn aan de diagnose Klinefelter syndroom te benoemen. Bij voldoende seksuele rijping, vanaf Tanner stadium 3 en vertrouwdheid met masturbatie kan onder zorgvuldige begeleiding van een in andrologie gespecialiseerde uroloog overwogen worden een semenanalyse uit te voeren. De aanbeveling is de semenanalyse uit te laten voeren in een centrum waar semencryopreservatie mogelijk is en TESE bij Klinefelter syndroom wordt uitgevoerd (AMC, RadboudMC en Erasmus MC). Bij een azoöspermie counselt de uroloog de jongen en zijn ouders op de overwegingen om een TESE te verrichten, ofwel preventief op jongvolwassen leeftijd ofwel op volwassen leeftijd wanneer er sprake is van actieve kinderwens. Klinische noodzaak voor starten van testosteronsuppletie kan een rol spelen, om vroegtijdig een TESE op jongere leeftijd uit te voeren.

4 Testosteronbehandeling

4.1 Behandeling bij micropenis

Bij patiënten met een micropenis, al dan niet op basis van Klinefelter Syndroom, worden goede resultaten bereikt met behandeling met androgenen in de eerste levensjaren. Behandeling wordt doorgaans 6 maanden postnataal gestart, bij voorkeur voor het tweede levensjaar. Significante toename van de penislengte kan worden bereikt met ofwel lokale testosteron- of dihydrotestosteron-creme, ofwel testosteron depot injecties intramusculair (Ishii, Hayashi, Suwanai, Amano & Hasegawa, 2010; Bin-Abbas, Conte, Grumbach & Kaplan, 1999; Arisaka et al., 2001; Charmandari, 2001). Deze behandeling kan op de kinderleeftijd blijvende significante toename van de penislengte bewerkstelligen en bij behandelde patiënten is een normale volwassen penislengte beschreven (Bin-Abbas, 1999). Behandeling na de eerste levensjaren is mogelijk minder effectief hoewel ook positieve resultaten zijn beschreven bij oudere kinderen (Bin-Abbas, 1999; Charmandari et al., 2001). De aanbevolen doseringen zijn testosteron 25 mg intramusculair 1x per 4 weken, in totaal 3 maal (afhankelijk van de respons) of dihydrotestosteroncreme 2.5% 1 dd op de penis aanbrengen gedurende 6 wk (zodanig kan langer behandeld worden).

4.2 Behandeling in de puberteit

Het is niet zo dat jongens met Klinefelter syndroom altijd met testosteron behandeld moeten worden. Bij de beslissing om al dan niet te starten met behandeling met testosteron spelen een aantal factoren mee: klachten passend bij hypogonadisme, onvoldoende voortgang van de puberteitsontwikkeling, verwachte grote eindlengte/weinig vordering van de skeletleeftijd, gynaecomastie, verhoogde waarden van LH en onvoldoende stijging van de plasma testosteronspiegel.

Het doel van behandeling met testosteron vanaf de puberleeftijd is adequate seksuele rijping en een meer mannelijke lichaamsbouw: meer spiermassa, minder vet, normalisering van het beharingspatroon, versnelde botrijping waardoor de eindlengte kleiner blijft en hogere piekbotmassa. Het is echter niet aangetoond in gecontroleerde studies dat 'preventieve' testosteronbehandeling, dat wil zeggen behandeling van jongeren die nog een normale testosteronspiegel hebben, bovengenoemde effecten bewerkstelligt.

Normale testosteronspiegels zijn overigens moeilijk te geven in verband met verschil van normaalwaarden tussen verschillende assays. Voor kinderen worden normaalwaarden geleverd per Tannerstadium en deze verschillen per laboratorium.

Reeds aanwezige gynaecomastie wordt door androgeenbehandeling niet verholpen, en kan soms zelfs verergeren. Dit dient met patiënt en zijn ouders besproken te worden.

Het beste tijdstip om met testosteronbehandeling te starten (voor, tijdens of na de puberteitsleeftijd), staat momenteel (inter)nationaal ter discussie en wordt voornamelijk per individu bepaald (Ross et al., 2005; Wikstrom et al., 2006).

In de puberteitsleeftijd is voorzichtigheid bij testosterontoediening geboden, de puberteitsontwikkeling en skeletrijping dienen geleidelijk te verlopen. Een te hoge testosterondosis in de puberteit kan leiden tot vervroegde sluiting van de epiphysairschijven met een te geringe lengte als gevolg. Voor puberteitsinductie kan gekozen worden voor intramusculaire injecties (Sustanon®) waarbij onderstaand schema als leidraad kan dienen.

0-6 mnd	25-50 mg elke 4 weken i.m.
6-12 mnd	75 mg elke 4 weken i.m.
12-18 mnd	100 mg elke 4 weken i.m.
18-24 mnd	100 mg elke 3 weken i.m.
24-30 mnd	150 mg elke 3 weken i.m.
30-36 mnd	200 mg elke 3 weken i.m.
> 36 mnd	250 mg elke 2-3 weken i.m.

De dosis, het dosisinterval en het moment van ophogen kunnen aangepast worden op het individu. Bij starten van de suppletie gedurende de puberteit wordt aan de hand van het puberteitsstadium en de testosteronspiegel een inschatting gemaakt waar in het schema gestart wordt.

Testosteron in gelvorm (Androgel®, Tostran® of Testim®) wordt met succes gebruikt op de volwassen leeftijd en heeft als voordeel een stabielere testosteronspiegel. Door sommigen wordt het ook toegepast bij adolescenten (Mehta, Clearman & Paduch, 2014; Rogol et al., 2014). Er is echter weinig ervaring en evidence in deze leeftijdsgroep voor het gebruik van transdermale gels. Belangrijk is dat lage doseringen nauwkeurig kunnen worden afgemeten. Bij transdermale behandeling is het nodig de testosteronspiegel te controleren vanwege wisselende opname. Daarnaast moeten jongeren gemotiveerd zijn om dagelijks gel te smeren en is er een verhoogd risico op blootstelling aan androgenen voor andere personen.

Tijdens de behandeling moeten de puberteitsontwikkeling, groei, skeletrijping, hormonale status en eventuele klachten en bijwerkingen van de medicatie nauwkeurig worden bijgehouden, en de toedieningswijze en dosering hierop afgestemd worden. Hierbij dient ook expliciet aandacht en zonodig begeleiding te zijn voor klachten of veranderingen op psychologisch vlak.

4.3 Behandeling op volwassen leeftijd

Op volwassen leeftijd dienen klachten van androgeentekort in combinatie met de plasma testosteronspiegel doorslaggevend te zijn bij de beslissing al dan niet met testosteron te behandelen. Indien er geen klachten zijn en de testosteronspiegel is niet laag dan kan in overleg met de patiënt worden afgewacht. Indien de testosteronspiegel laag-normaal of laag is, dient een DXA scan verricht te worden. Indien er sprake is van osteopenie of osteoporose dient een behandeling met testosteron te worden geadviseerd. Indien de testosteronspiegel zeer laag is dient altijd een behandeling te worden geadviseerd ter preventie van osteoporose. Hierbij is het goed om ook de vitamine D spiegel te controleren, omdat deze vaker verlaagd is bij mensen met het Klinefelter syndroom en ook oorzaak kan zijn van een verlaagde botdichtheid. (Ferlin et al., 2015).

Soms wordt de noodzakelijk geachte behandeling met testosteron door de patiënt niet verdragen, bijvoorbeeld vanwege onhandelbare seksuele impulsen. Om die reden is het verstandig dit vooraf te bespreken en te starten met de helft van de aanbevolen dagdosering. Indien dit geen problemen oplevert kan na enkele weken de dosering worden opgehoogd. In die gevallen waarbij de testosteronbehandeling niet wordt verdragen dient een alternatieve behandeling gezocht te worden ter preventie van osteoporose, bijvoorbeeld in de vorm van bisfosfonaten.

Indien geen behandeling met testosteron plaatsvindt wordt elke 5 jaar controle van de botmineraaldichtheid (BMD) met een DXA scan aanbevolen. Indien bij aanvang van de behandeling sprake was van een verlaagde BMD wordt een controlemeting geadviseerd na 3-5 jaar behandeling. Bij een normale of genormaliseerde BMD hoeft, indien mag worden uitgegaan van een trouw gebruik van de testosteronmedicatie, geen controle van de BMD plaats te vinden.

Bij relatief jonge mannen (jonger dan 50 jaar) met een verminderde botdichtheid is naast adequate hormoonsubstitutie en calcium/ vitamine D suppletie ook leefstijladvies t.a.v. bewegen belangrijk. In het algemeen is er in deze leeftijdsgroep geen indicatie voor bisfosfonaten.

Het syndroom van Klinefelter gaat gepaard met een hogere prevalentie van het metabool syndroom (Bojesen et al., 2006b; Bardsley, Falkner, Kowal & Ross, 2011; Ishikawa, Yamaguchi, Kondo, Takenaka, Fujisawa, 2008; Rotondi et al., 2014) en mogelijk een (daarmee samenhangende) hogere kans op hart- en vaatziekten (Bojesen, Juul, Birkebæk & Gravholt, 2004; Swerdlow et al., 2001; Swerdlow, Higgins, Schoemaker, Wright & Jacobs, 2005a; Lowdell & Murray-Lyon, 1985). Het verdient daarom aanbeveling om bij de controle van patiënten met het Klinefelter syndroom ook aandacht te besteden aan cardiovasculair risicomanagement en daarbij behorende leefstijladviezen.

Bij een stabiel ingestelde patiënt adviseren wij een medische controle eens per 2-3 jaar. Naast anamnese en lichamelijk onderzoek (m.n. gewicht, bloeddruk en middelomtrek) wordt laboratoriumonderzoek aanbevolen (testosteronspiegel, hematocriet, glucose of HbA1c en lipiden en boven de 40 jaar PSA).

4.4 In relatie tot fertiliteit

Een onderdeel dat meegewogen dient te worden bij de timing van testosteronbehandeling, is het negatieve effect van androgeensubstitutie op de kwaliteit van spermatogenese en de opbrengst van TESE. Een recente studie onder 41 adolescenten en volwassenen met non-mozaïek Klinefelter syndroom toont aan dat dit effect waarschijnlijk reversibel is. Er werd geen significant verschil in sperm retrieval rates (SRR) bij TESE aangetoond bij 17 mannen die 6 maanden tevoren testosteron suppletie stakten, ten opzichte van 24 patiënten die nooit met androgeensubstitutie werden behandeld (SRR 52.9% vs. 59.1%) (Plotton et al., 2015).

Het wordt aanbevolen om de relatie tussen testosteronbehandeling en (in)fertiliteit te bespreken voor aanvang van de androgeensubstitutie. Semencryopreservatie indien mogelijk en zonodig TESE (preventief of bij actieve kinderwens) zouden overwogen moeten

worden voor aanvang van de testosteronsuppletie (zie ook paragraaf 3.1 puberteit). De patiënt en zo nodig zijn ouders dienen geïnformeerd te worden over de noodzaak van staken van testosteronbehandeling gedurende 4-6 maanden voorafgaand aan TESE.

4.5 Toedieningsvormen

In Nederland zijn momenteel 3 toedieningsvormen van testosteron beschikbaar: gels voor transdermale toediening (Androgel®, Testim®, Tostran®), intramusculaire injecties (Nebido® en Sustanon®) en capsules voor orale toediening (Andriol®).

Testosteron gel (Androgel®, Testim® of Tostran®) is een hydro-alcoholische gel die wordt uitgesmeerd over een relatief groot oppervlak op schouders en buik of onderbuik en binnenkant bovenbenen. De gel is kleurloos. Een dagelijkse dosis van 5 tot 10 gram gel (overeenkomend met 50 respectievelijk 100 mg testosteron) leidt tot fysiologische plasma testosteron spiegels binnen enkele uren na toediening. Na enkele dagen wordt een stabiele plasmaspiegel bereikt (De Ronde, 2009a). Huidirritatie wordt gezien in ongeveer 5% van de gebruikers. De op de huid achtergebleven testosteron is bij intensief lichamelijk contact overdraagbaar op anderen en daardoor in potentie schadelijk voor vrouwen en kinderen (De Ronde, 2009a; De Ronde, 2009b). De geur van de gel en een zichtbaar of voelbaar residu op de huid is voor sommige mensen een bezwaar voor gebruik. Door de stabiele plasmaspiegels is controle van compliance en effectiviteit door middel van bloedafname goed mogelijk.

In Nederland zijn twee testosteronpreparaten voor intramusculaire toediening geregistreerd; Sustanon® (een mix van 4 verschillende testosteron-esters: testosteronpropionaat, -fenylpropionaat, -isocaproaat en -decanoaat) en Nebido® (testosteronundecanoaat). Het farmacokinetisch profiel van Sustanon® wordt gekenmerkt door hoge piekwaarden in de eerste dagen na de injectie en een terugkeer naar de uitgangswaarde na 14 tot 21 dagen (Cantrill, Dewis, Large, Newman & Anderson, 1984; Conway, Boylan, Howe, Ross & Handelsman, 1988). De sterke schommelingen in de testosteronspiegels worden door een aantal patiënten als onaangenaam ervaren. Een normale onderhoudsdosis voor de volwassen leeftijd is 250 mg Sustanon® per 2-3 weken. Nebido® heeft een veel gelijkmatiger farmacokinetisch profiel en hoeft maar één maal per drie maanden te worden toegediend (1000 mg Nebido per 12 weken). Helaas wordt het middel in Nederland (nog) niet vergoed en vormen de kosten (ongeveer 100 euro per injectie) voor veel mensen een obstakel.

Oraal toegediend testosteron heeft een matige biologische beschikbaarheid en de bereikte plasmaspiegels zijn met de gangbare dagdosis van 160-240 mg Andriol® per dag (verdeeld over 2-3 giften) doorgaans aan de lage kant. De variatie in de plasmaspiegels maakt controle van compliance en effectiviteit door middel van bloedafname lastig.

4.6 Nadelen van testosterongebruik:

Nadelen van testosterongebruik zijn deels afhankelijk van de toedieningsvorm (huidirritatie bij het smeren, pijn bij injectie), deels afhankelijk van de dosis en deels inherent aan het gebruik. De bijwerkingen zijn zelden een reden de behandeling te staken en kunnen meestal

worden opgelost door te veranderen van toedieningsvorm of door het aanpassen van de dosering.

Een vette huid en acne worden regelmatig gezien en zijn meestal van voorbijgaande aard.

Toename van de hematocriet wordt meestal gezien, wat vaker bij het gebruik van Sustanon®, waarschijnlijk als gevolg van de hoge piekspiegels kort na toediening. Met name in combinatie met roken kan dit leiden tot polycythemie en is dosisreductie noodzakelijk. Roken wordt om die reden afgeraden. Met name bij intramusculaire testosteron toediening kan verhoging van het Ht optreden. De aanbeveling is het toedieningsinterval te verlengen indien het Ht >0.52 bedraagt. Het wordt aanbevolen Ht controle plaats te laten vinden voor aanvang van de testosteronsuppletie, 3, 6 en 12 maanden na start van de behandeling en vervolgens jaarlijks.

Er is een kans op een toename van de PSA-waarde optreden, die gerelateerd is aan een milde groei van het prostaatvolume. Het is niet duidelijk of toediening van testosteron invloed heeft op het ontstaan van prostaatkanker. Op oudere leeftijd kan een occult prostaatcarcinoom door verhoging van de testosteronspiegel worden gestimuleerd. Indien de prostaat voor behandeling reeds vergroot is, is er een kans dat testosterontoediening kan leiden tot plasklachten. In mannen vanaf 40 jaar dient voorafgaande aan de testosteronbehandeling controle plaats te vinden van prostaat en mictie en het PSA bepaald te worden, gevolgd door regelmatige controle.

Verhoging van de leverenzymen als gevolg van testosterontoediening wordt in de literatuur wel beschreven maar in de praktijk zelden gezien. Deze bijwerking is met name gerapporteerd bij gebruik van C-17-gealkyleerde vormen zoals methyltestosteron. Deze vormen worden tegenwoordig niet meer voorgeschreven. Verhoging van leverenzymen hoort bij de moderne middelen (zoals in deze richtlijn beschreven) en bij fysiologische doseringen nauwelijks voor te komen.

Testosterontoediening leidt tot een milde verlaging van het HDL-cholesterol. Dit effect is iets meer uitgesproken bij orale toediening. Er zijn geen harde aanwijzingen dat testosterontoediening leidt tot een toename van het risico op hart- en vaatziekten, hier moet meer onderzoek naar worden gedaan.

Toediening van testosteron leidt tot een toename van het libido (zin in seks). Sommige jongens en mannen kunnen zich wat overvallen voelen door deze gevoelens en hebben moeite hiermee om te gaan. Omdat dit ook een behoorlijke impact op de partner/ouders/familie kan hebben, dienen deze van te voren hierover ingelicht te worden. In ieder geval dient het besproken te worden en zo nodig moet er ook professionele begeleiding gegeven worden.

Exogene toediening van testosteron leidt tot daling van het LH en FSH. Door de daling van LH zal de endogene testosteronproductie verder dalen.

5 Kinderwens

5.1 Testis histologie

Er zijn studies die aantonen dat foetaal testisparenchym histologisch afwijkend is bij individuen met Klinefelter syndroom (Coerdts, Rehder, Gausmann, Johannisson & Gropp, 1985), hoewel tegengestelde bevindingen beschreven werden in twee case reports (Gustavson, Kjessler & Thoren, 1978; Flannery et al., 1984). Testishistologie in 29 Deense individuen met Klinefelter syndroom variërend van foetale, kinder-, adolescentie en volwassen leeftijd wordt beschreven door Aksglaede, Skakkebaek, Almstrup & Juul (2011). Zij beschrijven redelijk normale histologie op foetale en kinderleeftijd, met graduele degeneratie met toenemende leeftijd. Tijdens de puberteit neemt degeneratie van tubuli seminiferi toe, het aantal spermatogoniale stamcellen af en wordt hyperplasie van ongedifferentieerde Sertolicellen gezien. Tijdens adolescentie en op volwassen leeftijd wordt focale spermatogenese beschreven en treedt Leydigcel hyperplasie op (Aksglaede et al., 2011; Wikstrom et al., 2004).

De oorzaak van het verlies van spermatogoniale stamcellen en daarmee verlies van spermatogenese en vruchtbaarheid bij jongens en mannen met Klinefelter syndroom is onbekend. Mogelijk treedt de geprogrammeerde celdood van spermatogonia op tijdens de eerste uitrijping van spermatogonia tot spermatozoa tijdens de vroege puberteit. Mogelijk is dit het gevolg van intratesticulaire hormonale imbalance, Sertolicel dysfunctie of defecte spermatogoniale stamcelvernieuwing (Paduch et al., 2009). Het tijdstip van geprogrammeerde spermatogoniale celdood correspondeert met de snelle toename van FSH tijdens de puberteit in jongens met Klinefelter Syndroom.

5.2 TESE

Soms is er aan het begin van de puberteit nog voldoende spermatogenese waardoor zaadcellen in het ejaculaat aanwezig kunnen zijn. In dat geval is semen cryopreservatie de eerste keuze, indien dit mogelijk is. Bij mannen met een mozaïek Klinefelter kan in de adolescentie en op volwassen leeftijd oligozoöpermie voorkomen. De laatste jaren is gebleken dat bij ruim 50% van de mannen met niet mozaïek Klinefelter syndroom en een azoöpermie, succesvol testiculaire zaadcellen kunnen worden verkregen door middel van een chirurgische ingreep, TESE (Aksglaede et al., 2013). Deze testiculaire zaadcellen kunnen preventief worden gecryopreserveerd in de adolescentie, om in de toekomst gebruikt te worden voor geassisteerde voortplanting door middel van intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI). TESE kan ook op volwassen leeftijd plaatsvinden bij een actuele kinderwens. Oplopende leeftijd is door meerdere auteurs opgevoerd als beperkende factor voor succesvolle TESE bij mannen met Klinefelter syndroom (Emre Bakircioglu et al., 2006; Okada et al., 2005). Het advies fertiliteitspreservatie door middel van TESE bij voorkeur te verrichten voor het 25^e levensjaar is hierop gebaseerd. Tegenstrijdige resultaten worden echter gerapporteerd uit een Amerikaanse hoog volume TESE-kliniek, waarbij succesvolle TESE bij mannen met Klinefelter Syndroom wordt beschreven tot 35 jaar en ouder, alhoewel sperm retrieval rate significant hoger was bij patiënten jonger dan 35 jaar (Ramasamy et al., 2009). Ook een recente studie van Plotton rapporteerde niet significant verschillende sperm

retrieval rates in 25 mannen met Klinefelter tussen 15-23 jaar, versus 16 mannen tussen 25-39 jaar oud (Plotton et al., 2015). Theoretisch is de kans op een voldragen zwangerschap na 3 TESE-ICSI-pogingen ongeveer 50%. In totaal zouden dus 1 op de 4 mannen met Klinefelter syndroom via deze methode een genetisch eigen kind kunnen krijgen (Giltay et al., 2010).

Vooralsnog is het advies jongens, adolescenten en mannen met Klinefelter syndroom te laten counselen door een in andrologie gespecialiseerde uroloog op de overwegingen van preventieve TESE versus TESE bij actieve kinderwens en individuele omstandigheden mee te laten wegen (zie ook paragraaf 3.1 Puberteit en 4.4 Testosteron behandeling in relatie tot fertiliteit).

Voor een TESE-ICSI behandeling kan zowel gebruik gemaakt worden van verse, niet ingevroren testiculaire zaadcellen, als vooraf gecryopreserveerd materiaal. Het gebruik van gecryopreserveerde testiculaire zaadcellen heeft geen negatieve invloed op de uitkomst van TESE-ICSI (Hessel, Robben, D'Hauwers, Braat & Ramos, 2015). In verband met de logistiek van vruchtbaarheidsbehandelingen en onnodige behandeling van de vrouw indien geen testiculaire zaadcellen worden gevonden, wordt in de meeste voortplantingscentra gebruikt gemaakt van vooraf ingevroren testiculaire zaadcellen voor TESE-ICSI behandelingen.

Testiculaire zaadcellen afkomstig van mannen met Klinefelter Syndroom hebben slechts een mild verhoogde frequentie van geslachtschromosoom polysomie. De meeste mannelijke nakomelingen van vaders met Klinefelter Syndroom hebben een normaal karyogram. De kans op een numeriek chromosoomafwijking ligt rond de 1% (oa Fullerton, Hamilton & Maheshwari, 2010), net als bij andere TESE kandidaten.

Er is consensus onder Nederlandse voortplantingscentra dat TESE en TESE-ICSI bij Klinefelter syndroom patiënten in Nederland momenteel in het AMC, RadboudMC en ErasmusMC wordt verricht.

5.3 Experimentele behandeling

Er zijn geen gerandomiseerde studies die het effect van voorbehandeling met aromatase remmers of hCG gedurende 3-6 maanden voorafgaand aan TESE op de SRR bij patiënten met Klinefelter syndroom onderzoeken. Desalniettemin laten observationele studies SRRs tot 77% zien bij dergelijke voorbehandeling bij mannen met Klinefelter syndroom en hypogonadisme (Ramasamy et al., 2009) en beschrijven auteurs uit Weill Medical College of Cornell University dit gebruik als common practice bij patiënten met serum testosteron waarden onder 8 nmol/l (Mehta et al., 2012; Paduch et al., 2009). Omdat het effect van voorbehandeling niet gerandomiseerd is uitgezocht, wordt hiervoor geen aanbeveling gedaan.

Ondanks het feit dat spermatogoniale stamcelpreservatie vooralsnog experimenteel is, en men er tot op heden niet in geslaagd is om spermatogenese in vitro op gang te brengen, of na autologe-transplantatie in vivo te herstellen, wordt in sommige centra bij prepuberale kankerpatiënten die hoogrisico gonadotoxische behandeling ondergaan spermatogoniale stamcelbanking aangeboden. Er zijn enkele centra in Europa die spermatogoniale stamcelbanking ook aanbieden bij patiënten met Klinefelter syndroom (Gies et al., 2012).

Aangezien zowel spermatogonia, tubuli seminiferi, Sertolicellen en Leydigcellen afwijkend zijn bij Klinefelter syndroom kan dit als super-experimenteel worden beschouwd. Mondelinge communicatie vanuit centra die stamcelbanking bij Klinefelter syndroom evenwel aanbieden melden dat na zorgvuldige counseling veel patiënten en ouders alsnog afzien van stamcelpreservatie. In Nederland wordt op dit moment spermatogoniale stamcelbanking niet aangeboden bij Klinefelter syndroom.

6 Gynaecomastie

Gynaecomastie is het gevolg van hormonale stimulatie van het borstklierweefsel. Oestradiol stimuleert het borstklierweefsel, testosteron remt. Het is de verhouding tussen de oestradiol- en de testosteronconcentratie in het bloed die het risico bepaalt op gynaecomastie. Er is geen hormonale grens aan te geven waarbij gynaecomastie ontstaat. Bij patiënten met het syndroom van Klinefelter is de plasma testosteronconcentratie in de regel verlaagd en is de testosteron/oestradiol ratio derhalve vaak verlaagd (Salbenblatt et al., 1985; Aksglaede et al., 2007). De kans op gynaecomastie is dan ook sterk verhoogd. Indien gynaecomastie optreedt, dan gebeurt dat meestal in, of kort na de puberteit. Gynaecomastie voor de puberteitsleeftijd is hoogst ongebruikelijk en altijd reden voor nader onderzoek.

Gynaecomastie manifesteert zich door een vaak pijnlijke of gevoelige zwelling direct onder de tepel, vaak symmetrisch maar dat is geen voorwaarde. Gynaecomastie dient onderscheiden te worden van pseudogynaecomastie of lipomastie; een surplus van onderhuids vetweefsel zoals dat vaak bij mannen met overgewicht wordt gezien. Bij twijfel kan echografisch onderzoek behulpzaam zijn. Alhoewel het risico op mammacarcinoom bij gynaecomastie relatief verhoogd is, is de absolute kans hierop zeer klein. Periodieke controle met röntgen- of echo-onderzoek wordt om die reden niet aangeraden. Manuele zelfcontrole is, bij lang bestaande, onbehandelde gynaecomastie, aan te raden. Aanvullende diagnostiek kan dan op indicatie plaatsvinden.

Milde gynaecomastie is in de puberteit bij gezonde jongens niet uitzonderlijk, meestal van voorbijgaande aard, en behoeft niet altijd aanvullende analyse. Gynaecomastie bij een jongen met het syndroom van Klinefelter wijst op hypogonadisme en is meestal blijvend. In de puberteit en op jongvolwassen leeftijd wordt bij jongens met het Klinefelter syndroom regelmatige controle op gynaecomastie door middel van lichamelijk onderzoek aanbevolen. Beginnende gynaecomastie dient meegewogen te worden in de overweging over te gaan tot testosterontherapie indien sprake is van androgeentekort, aangezien met testosteronbehandeling voortschrijdende gynaecomastie kan worden ingedamd.

Aangezien testosterontherapie de vorming van gynaecomastie paradoxaal kan versterken, dienen patiënten hiervoor voorafgaande aan behandeling te worden gewaarschuwd en dient controle hierop in de eerste maanden van de behandeling plaats te vinden.

Pijnlijke, of cosmetisch hinderlijke gynaecomastie kan medicamenteus worden bestreden met tamoxifen, 1 tablet van 20 mg per dag. Dit is echter alleen effectief als de klachten minder dan een jaar bestaan en het klierweefsel nog soepel is en niet gefibroseerd. In meer dan de helft van de patiënten geeft dit verlichting van de klachten. Helaas geeft dit in de meeste gevallen geen duurzaam resultaat en wordt deze behandeling daarom steeds minder geadviseerd; na het staken van de tamoxifen, keert de gynaecomastie in veel gevallen weer terug. Bij persisterende klachten is een verwijzing naar een plastisch chirurg geïndiceerd.

7 Risico op maligniteiten

Mannen met Klinefelter Syndroom hebben een verhoogde kans op borstkanker. Het relatieve risico bedraagt ongeveer 20 (Brinton, 2011) hetgeen bij een incidentie van 1 op 1000 in de normale mannenpopulatie neerkomt op een lifetime risk van ongeveer 2%. Bij een dergelijk risico is preventief periodiek onderzoek niet zinvol, wel is het van belang dit uit te leggen en te adviseren bij een verdacht plekje naar de huisarts te gaan.

Daarnaast hebben mannen met Klinefelter syndroom een licht verhoogd risico op extragonadale kiemceltumoren. Omdat de incidentie hiervan zeer laag is, is screening daarop lastig te verantwoorden (zie: Hasle, Mellemegaard, Nielsen & Hansen, 1995; Volkl, et al., 2006; Aguirre et al., 2006; Hasle, Jacobson, Asschenfeldt & Anderson, 1992; Swerdlow, Schoemaker, Higgins, Wright & Jacobs, 2005a).

8 Samenvatting en adviezen

Tabel 2: Samenvatting van de belangrijkste aandachtspunten in diagnostiek en behandeling

Symptomen waarbij de diagnose syndroom van Klinefelter dient te worden overwogen	<ul style="list-style-type: none">• Micropenis,• Cryptorchisme,• Liesbreuk,• Laat behalen van motorische mijlpalen,• Spraak/taalachterstand,• Leerproblemen,• Gedragsproblemen zoals sociale problematiek (verlegenheid, sociale angst), autisme, ADHD,• verlate-, vertraagde-, of stagnerende puberteit,• Eunuchoïde habitus, Gynaecomastie, Kleine testikels,• Azoöspermie/ernstige oligozoöspermie,• Hypergonadotroop hypogonadisme,• Osteoporose
Prenatale diagnose	<ul style="list-style-type: none">• Bij prenataal vastgestelde diagnose Klinefelter syndroom is het belangrijk dat ouders voor de geboorte worden geïnformeerd over de mogelijke gevolgen voor de ontwikkeling van hun kind.• Na de geboorte moet kindergeneeskundig lichamelijk onderzoek binnen enkele dagen plaatsvinden gericht op eventuele bijkomende aangeboren afwijkingen.• Bij niet ingedaalde testes moet tevens worden doorverwezen naar de (kinder)uroloog.
Postnatale diagnose	<ul style="list-style-type: none">• Bij de diagnose is counseling van de patiënt en/of ouders geïndiceerd, met uitvoerige informatie over de verschillende mogelijke verschijnselen en mogelijke vormen van behandeling en begeleiding. Dit gebeurt als regel door de klinisch geneticus en/of de kinderarts of de internist-endocrinoloog door wie de diagnose is gesteld.• Speciale aandacht is nodig voor de manier waarop het kind wordt geïnformeerd. Op jonge leeftijd wordt de informatie aan het kind aangepast aan het ontwikkelingsniveau en de behoefte. De voorlichting van het kind is onderwerp van gesprek met ouders.• Op het moment dat regelmatig onderzoek naar vordering van de puberteit verricht wordt en zonodig gestart wordt met hormonale behandeling, is goede feitelijke informatie van belang.• Wijs patiënt en/of ouders op informatiebronnen (o.a. literatuur, patiëntenvereniging, website cyberpoli).
0-1 jaar	<ul style="list-style-type: none">• Bij een kleine penis kan normalisatie optreden met een korte behandeling met testosteron, zie onder 4.1 behandeling bij micropenis.• Bij achterstand in de motore ontwikkeling op de zuigelingenleeftijd is verwijzing naar een kinderfysiotherapeut geïndiceerd.

	<ul style="list-style-type: none"> • Ouders kunnen behoefte hebben aan gesprekken rond de impact van Klinefelter syndroom op de opvoeding
1-4 jaar	<ul style="list-style-type: none"> • Begeleiding vanaf jonge leeftijd om de motore en spraak- en taalproblematiek op te vangen, al of niet in een speciale setting (MKD), is van groot belang voor de latere schoolse vaardigheden en voor het zelfvertrouwen. Derhalve vanaf 1 jaar goede monitoring van de psycho-motore en spraaktaalontwikkeling. • Zo nodig kinderfysiotherapeutische begeleiding. • Bij een gebleken achterblijvende spraak-/taalontwikkeling logopedische begeleiding. • Bij ernstige communicatieproblemen kan vroege verwijzing naar taal/spraak onderwijs/begeleiding belangrijk zijn, zo kan het aanleren van gebarentaal en/of gebruik van picto-taal als overbrugging in de peuterleeftijd zeer nuttig zijn en helpen om frustraties te doen verminderen. • Er dient aandacht te zijn voor de sociaal-emotionele ontwikkeling, met name voor de sociale ontwikkeling en de regulatie van emoties. Screening op sociaal-emotionele problemen is van belang; bij deze problematiek is een (neuro)psychologisch onderzoek geïndiceerd om de aanpak thuis en op school verder vorm te geven.
4-12 jaar	<ul style="list-style-type: none"> • De basisschool moet in feitelijke zin ingelicht zijn over het risico op leermoeilijkheden (maar niet per se over de syndroomdiagnose), zodat men daarop kan anticiperen. Psychologische/pedagogische expertise kan hierbij worden ingezet. Belangrijk is een rustige, gestructureerde werkomgeving, zowel in de klas als bij het huiswerk; duidelijke instructies, visuele ondersteuning van de leerstof, voldoende tijd om taken af te ronden; inzetten van remedial teaching en ouderbegeleiding indien nodig. • Er moet extra aandacht gegeven worden aan het ontwikkelen van sociale vaardigheden, uitgaande van sociale informatieverwerkingsproblemen. • Daarnaast is het goed om lichaamsbeweging te bevorderen, ter verbetering van de coördinatie, spierkracht en het uithoudingsvermogen. Meedoen aan sport in teamverband of scouting is zowel voor de motore ontwikkeling als de sociale integratie van belang. • Vanaf de leeftijd van 9 a 10 jaar kan jaarlijks lichamelijk onderzoek overwogen worden ter monitoring van aanvang en progressie van de puberteit. • Als er sprake is van de signalering van sociale of emotionele problemen, is een (neuro)psychologisch onderzoek geïndiceerd om de aanpak thuis en op school te ondersteunen. • Het moeten omgaan met de impact van het Klinefelter syndroom bij het opgroeien en de opvoeding kan een indicatie zijn voor psychologische begeleiding voor kind en ouders.

Puberteit	<ul style="list-style-type: none"> • In de middelbare schoolleeftijd blijft veel aandacht nodig voor school, sport en psychosociale aspecten. • Zo nodig kan extra tijd voor schoolexamens aangevraagd worden op medische gronden. • De puberteitsontwikkeling wordt nauwgezet gevolgd door de kinderarts, waarbij overwogen kan worden jaarlijks LH-, FSH- en testosteronspiegels te bepalen. Bij verlate, vertraagde of stagnerende puberteit wordt testosterontherapie overwogen. Bij indicatie voor testosteronsuppletie wordt aanbevolen om voor aanvang van de therapie de reversibele negatieve effecten op de spermatogenese en de SRR bij TESE en de noodzaak tot tenminste 4-6 maanden staken van androgeensubstitutie voorafgaand aan TESE te bespreken. • Het wordt aanbevolen om vanaf de leeftijd van 12 a13 jaar vruchtbaarheidsproblemen die inherent zijn aan Klinefelter syndroom te benoemen. • Onder zorgvuldige begeleiding kan overwogen worden een semenanalyse uit te voeren en zo mogelijk semencryopreservatie te verrichten. Het wordt aanbevolen om fertiliteitscounseling, -preservatie en behandeling uit te voeren in voortplantingscentra waar ook TESE en TESE-ICSI bij patiënten met Klinefelter syndroom verricht wordt. • Op basis van signalering van emotionele, gedrags- of leerproblemen kan er aanleiding zijn voor (neuro)psychologisch onderzoek ter ondersteuning van de aanpak van de problemen op school en thuis. • Het moeten omgaan met de impact van het Klinefelter syndroom kan een indicatie zijn voor psychologische begeleiding voor adolescent en/of ouders.
Volwassen leeftijd	<p>Bij een stabiel ingestelde patiënt is het advies een <u>medische controle</u> eens per 2-3 jaar:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. anamnese 2. lichamelijk onderzoek: m.n. gewicht, bloeddruk en middelomtrek 3. laboratoriumonderzoek: testosteronspiegel, hematocriet, glucose of HbA1c en lipiden en boven de 40 jaar PSA. <p>Op volwassen leeftijd dienen klachten van androgeentekort in combinatie met de plasma testosteronspiegel doorslaggevend te zijn bij de beslissing al dan niet met <u>testosteron</u> te behandelen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. indien de testosteronspiegel laag-normaal of laag is, dient een DXA scan verricht te worden. 2. indien er sprake is van osteopenie of osteoporose dient een behandeling met testosteron te worden geadviseerd.

	<p>3. indien de testosteronspiegel zeer laag is dient altijd een behandeling te worden geadviseerd ter preventie van osteoporose.</p> <p>Bij aanvang van de <u>testosteronbehandeling</u> dienen de volgende zaken besproken te worden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. het wordt aanbevolen met de halve dagdosering te starten 2. er wordt gewaarschuwd voor toename van de seksuele impulsen 3. het moment van aanvang van testosteronbehandeling wordt gerelateerd aan kinderwens ivm de reversibele negatieve effecten van testosteronbehandeling op de spermatogenese en de SRR bij TESE en de noodzaak tot tenminste 4-6 maanden staken van androgeenssubstitutie voorafgaand aan TESE. Overwogen kan worden fertiliteitspreservatie te verrichten voorafgaand aan testosteronsuppletie 4. roken wordt afgeraden 5. gynaecomastie kan ontstaan of verergeren tijdens testosterontherapie 6. Indien geen behandeling met testosteron plaatsvindt wordt elke 5 jaar controle van de botmineraaldichtheid met een DXA scan aanbevolen. 7. Indien bij aanvang van de behandeling sprake was van een verlaagde BMD wordt een controlemeting geadviseerd na 3-5 jaar behandeling. 8. Bij een normale of genormaliseerde BMD hoeft, indien mag worden uitgegaan van een trouw gebruik van de testosteronmedicatie, geen controle van de BMD plaats te vinden.
vruchtbaarheid	<ul style="list-style-type: none"> • Het wordt aanbevolen om fertiliteitscounseling, -preservatie en behandeling uit te voeren in voortplantingscentra waar ook TESE en TESE-ICSI bij patiënten met Klinefelter syndroom verricht wordt.
Gynaecomastie	<ul style="list-style-type: none"> • In de puberteit en op jongvolwassen leeftijd wordt regelmatige controle op gynaecomastie door middel van anamnese en lichamelijk onderzoek aanbevolen. • Pijnlijke, of cosmetisch hinderlijke gynaecomastie kan eventueel medicamenteus worden bestreden met tamoxifen, het effect op langere termijn is echter niet bewezen. • Bij persisterende klachten is een verwijzing naar een plastisch chirurg geïndiceerd.
Psychosociale gevolgen	<ul style="list-style-type: none"> • Door moeite met het omgaan met de gevolgen van de aandoening, door moeite met het verwerken van sociale informatie en het organiseren van het eigen gedrag en de emoties, kan psychische druk (denk aan: stress, angst, somberheid, frustratie) ontstaan in allerlei levensfasen en vanwege verschillende omstandigheden en levensvragen, bijvoorbeeld rondom het gezinsleven/ouderschap, de partnerrelatie of de leer- of werksituatie. Het is belangrijk hierbij psychologische

	<p>consultatie te vragen. De psychologische hulp zal gericht zijn op het inventariseren van de aard van de zorgen en problemen en het aanreiken van strategieën (adviezen) daarmee om te gaan voor het individu en de omgeving. Soms is er ook expertise nodig om te objectiveren wat de aard en de veranderbaarheid van de klachten in het kader van vraagstukken rond arbeidsgeschiktheid. Veelal zal een (neuro)psychologisch onderzoek ingezet worden voorafgaand aan de begeleiding/therapie.</p>
--	--

9 Literatuur

Deze leidraad is geen evidence based protocol en moet worden beschouwd als een expert opinion die mede is **gebaseerd op**:

- Concept richtlijn Klinefelter syndroom (2006): Sectie Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde; H. van Wieringen, kinderarts; M. Jansen, kinderarts-endocrinoloog; J. Giltay, klinisch geneticus; P. Voorhoeve, kinderarts-endocrinoloog
- Klinefelter's syndrome (2012), Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders, chapter 58, Hanna Swaab
- Genetische beelden, Turner Syndroom en Klinefelter Syndroom (2016), Rita Zijlstra en Hanna Swaab, in: Swaab, Bouma, Hendriksen en Konig: Klinische Kinderneuropsychologie. Boom, Amsterdam.
- De leidraad van Aksglaede et al uit 2013 (Aksglaede et al. 2013)

Referenties

- Aguirre D, Nieto K, Lazos M, Pena YR, Palma I, Kofman-Alfaro S, et al. (2006). Extragonadal germ cell tumors are often associated with Klinefelter syndrome. *Hum Pathol* 6; 37:477-80.
- Aksglaede L, Petersen JH, Main KM, Skakkebaek NE & Juul A. (2007). High normal testosterone levels in infants with non-mosaic klinefelter's syndrome. *Eur J Endocrinol*, 157(3):345-50.
- Aksglaede L, Andersson AM, Jørgensen N, Jensen TK, Carlsen E, McLachlan RI, Skakkebaek NE, Petersen JH & Juul A. (2007). Primary testicular failure in Klinefelter's syndrome: the use of bivariate luteinizing hormone-testosterone reference charts. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 66(2):276-81.
- Aksglaede L, Skakkebaek NE, Almstrup K & Juul A. (2011). Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefeltersyndrome: a Copenhagen experience. *Acta Paediatr*, 100(6):793-806.
- Aksglaede L & Juul A. (2013). Testicular function and fertility in men with klinefelter syndrome: A review. *Eur J Endocrinol*, 168(4):67-76.
- Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jorgensen N, Skakkebaek NE & Juul A. (2013). 47,XXY klinefelter syndrome: Clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 163C(1):55-63.
- Arisaka O, Hoshi M, Kanazawa S, Nakajima D, Numata M, Nishikura K, Oyama M, Nitta A, Kuribayashi T, Kano K, Nakayama Y & Yamashiro Y. (2001). Systemic effects of transdermal testosterone for the treatment of micropallus in children. *Pediatr Int.*, 43(2):134-6.
- Bak W(1), Byun JS, Lee JH, Park JH, Lee KA & Shim SH. (2012). Clinical and social characteristics of Korean men with Klinefelter syndrome. *Int J Urol.*, 19(5):443-9.
- Bardsley MZ, Falkner B, Kowal K & Ross JL. (2011). Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatrica*, 100: 866-870.
- Bender BG, Puck MH, Salbenblatt JA & Robinson A. (1986). Dyslexia in 47,XXY boys identified at birth. *Behav Genet*, 16(3):343-54.

- Bin-Abbas B, Conte FA, Grumbach MM & Kaplan SL. (1999). Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size why sex reversal is not indicated. *J Pediatr.*, 134(5):579-83.
- Blaschke RJ & Rappold G. (2006). The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev.*, 16(3):233-9.
- Boada R, Janusz J, Hutaff-Lee C & Tartaglia N. (2009). The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: a review of the literature including genetic and hormonal factors. *Dev Disabil Res Rev.*, 15(4):284-94.
- Bojesen A, Juul S, Birkebæk N & Gravholt C. (2004). Increased mortality in Klinefelter syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98, 3830 – 3834.
- Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH & Gravholt CH. (2006a). Morbidity in klinefelter syndrome: A danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab.*, 91(4):1254-60.
- Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Mosekilde L, Bennet P, Laurberg P, Frystyk J, Flyvbjerg A, Christiansen JS & Gravholt CH. (2006b). The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care* 29, 1591-1598.
- Brinton LA. (2011). Breast cancer risk among patients with klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.*, 100(6):814-8.
- Bruining H, Swaab H, Kas M & Van Engeland H. 2009. Psychiatric characteristics in a self-selected sample of boys with klinefelter syndrome. *Pediatrics*, 123(5):865-70.
- Cabrol S, Ross JL, Fennoy I, Bouvattier C, Roger M & Lahlou N. (2011). Assessment of leydig and sertoli cell functions in infants with nonmosaic klinefelter syndrome: Insulin-like peptide 3 levels are normal and positively correlated with LH levels. *J Clin Endocrinol Metab.*, 96(4):E746-53.
- Cantrill JA, Dewis P, Large DM, Newman M & Anderson DC. (1984). Which testosterone replacement therapy? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 21(2):97-107.
- Cederlöf M, Ohlsson GA, Larsson H, Serlachius E, Boman M, Långström N, Landén M, & Lichtenstein P. (2014). Klinefelter syndrome and risk of psychosis, autism and ADHD. *J Psychiatr Res.*, 48(1):128-30.
- Chang S, Skakkebaek A, Trolle C, Bojesen A, Hertz JM, Cohen A, Hougaard DM, Wallentin M, Pedersen AD, Ostergaard JR et al. (2015). Anthropometry in klinefelter syndrome - multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(3):508-17.
- Charmandari E et al. (2001). Kinetics and effect of percutaneous administration of dihydrotestosterone in children. *Horm Res*, 56:177-181.
- Close S, Fennoy I, Smaldone A & Reame N. (2015). Phenotype and Adverse Quality of Life in Boys with Klinefelter Syndrome. *J Pediatr.*, 167(3):650-7.
- Coerdts W, Rehder H, Gausmann I, Johannisson R & Gropp A. (1985). Quantitative histology of human fetal testes in chromosomal disease. *Pediatr Pathol.*, 3(2-4):245-59.
- Conway AJ, Boylan LM, Howe C, Ross G, Handelsman DJ. (1988). Randomized clinical trial of testosterone replacement therapy in hypogonadal men. *Int J Androl.*, 11(4):247-64.

- De Ronde W. (2009a). Testosterone gel for the treatment of male hypogonadism. *Expert Opin Biol Ther.*, 9(2):249-53.
- De Ronde W. (2009b). Hyperandrogenism after transfer of topical testosterone gel: Case report and review of published and unpublished studies. *Hum Reprod.*, 24(2):425-8.
- Emre Bakircioglu M, Erden HF, Kaplancan T, Ciray N, Bener F & Bahceci M. (2006). Aging may adversely affect testicular sperm recovery in patients with klinefelter syndrome. *Urology*, 68(5):1082-6.
- Ferlin A, Selice R, Di Mambro A, Ghezzi M, Di Nisio A, Caretta N & Foresta, C. (2015). Role of vitamin D levels and vitamin D supplementation on bone mineral density in Klinefelter syndrome. *Osteoporosis International*, 2193–2202.
- Fullerton G, Hamilton M & Maheshwari A. (2010). Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009? *Hum Reprod.*, 25(3):588-97.
- Geschwind DH, Gregg J, Boone K, Karrim J, Pawlikowska-Haddal A, Rao E, Ellison J, Ciccodicola A, D'Urso M, Woods R, et al. (1998). Klinefelter's syndrome as a model of anomalous cerebral laterality: Testing gene dosage in the X chromosome pseudoautosomal region using a DNA microarray. *Dev Genet.*, 23(3):215-29.
- Geschwind DH, Boone KB, Miller BL & Swerdloff RS. (2000). Neurobehavioral phenotype of klinefelter syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.*, 6(2):107-16.
- Gies I, De Schepper J, Goossens E, Van Saen D, Pennings G & Tournaye H. (2012). Spermatogonial stem cell preservation in boys with klinefelter syndrome: To bank or not to bank, that's the question. *Fertil Steril.*, 98(2):284-9.
- Giltay JC & Maiburg MC. (2010). Klinefelter syndrome: Clinical and molecular aspects. *Expert Rev Mol Diagn.*, 10(6):765-76.
- Graham JM, Jr, Bashir AS, Stark RE, Silbert A & Walzer S. (1988). Oral and written language abilities of XXY boys: Implications for anticipatory guidance. *Pediatrics*, 81(6):795-806.
- Gustavson KH, Kjessler B & Thorén S. (1978). Prenatal diagnosis of an XXY foetal karyotype in a woman with a previous 21-trisomic child. *Clin Genet.*, 13(6):477-80.
- Hasle H, Jacobson BB, Asschenfeldt P & Andersen K. (1992). Mediastinal germ cell tumor associated with Klinefelter syndrome. A report of case and review of the literature. *Eur J Pediatr.*, 151:735-9.
- Hasle H, Mellempgaard A, Nielsen J & Hansen J. (1995). Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer.*, 71:416-20.
- Herlihy AS, Halliday JL, Cock ML & McLachlan RI. (2011). The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: an Australian comparison. *Med J Aust.*, 194(1):24-8.
- Hessel M, Robben JC, D'Hauwers KW, Braat DD & Ramos L. (2015). The influence of sperm motility and cryopreservation on the treatment outcome after intracytoplasmic sperm injection following testicular sperm extraction. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 94(12):1313-21.
- Ishii T, Hayashi M, Suwanai A, Amano N & Hasegawa T. (2010). The effect of intramuscular testosterone enanthate treatment on stretched penile length in prepubertal boys with hypospadias. *Urology*, 76(1):97-100.
- Ishikawa T, Yamaguchi K, Kondo Y, Takenaka A & Fujisawa M (2008). Metabolic syndrome in men with Klinefelter's syndrome. *Urology*, 71: 1109-1113.

- Juul AS & Gravholt CH. (2003). Prenatal and postnatal prevalence of klinefelter syndrome: A national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(2):622-6.
- Kanaka-Gantenbein C, Kitsiou S, Mavrou A, Stamoyannou L, Kolialexi A, Kekou K, Liakopoulou M & Chrousos G. (2004). Tall stature, insulin resistance, and disturbed behavior in a girl with the triple X syndrome harboring three SHOX genes: Offspring of a father with mosaic klinefelter syndrome but with two maternal X chromosomes. *Horm Res.*, 61(5):205-10.
- Lahlou N, Fennoy I, Carel JC & Roger M. (2004). Inhibin B and anti-mullerian hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with nonmosaic klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, 89(4):1864-8.
- Lowdell CP & Murray-Lyon IM. (1985). Reversal of liver damage due to long term methyltestosterone and safety of non-17 alpha-alkylated androgens. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 291(6496):637.
- Mehta A & Paduch DA. (2012). Klinefelter syndrome: An argument for early aggressive hormonal and fertility management. *Fertil Steril.*, 98(2):274-83.
- Mehta A, Clearman T & Paduch DA. (2014). Safety and efficacy of testosterone replacement therapy in adolescents with klinefelter syndrome. *J Urol.*, 191(5 Suppl):1527-31.
- Nielsen J. (1990). Follow-up of 25 unselected children with sex chromosome abnormalities to age 12. *Birth Defects Orig Artic Ser.*, 26(4):201-7.
- Okada H, Goda K, Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I, Mio Y, Koshida M & Horie S. (2005). Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.*, 84(6):1662-4.
- Paduch DA, Bolyakov A, Cohen P & Travis A. (2009). Reproduction in men with klinefelter syndrome: The past, the present, and the future. *Semin Reprod Med.*, 27(2):137-48.
- Palermo GD, Schlegel PN, Hariprashad JJ, Ergun B, Mielnik A, Zaninovic N, Veeck LL & Rosenwaks Z. (1999). Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod.*, 14(3):741-8.
- Pina-Neto JM, Carrara RC, Bisinella R, Mazzucatto LF, Martins MD, Sartoratto E & Yamasaki R. (2006). Somatic cytogenetic and azoospermia factor gene microdeletion studies in infertile men. *Braz J Med Biol Res.*, 39(4):555-61.
- Ploton I, Giscard d'Estaing S, Cuzin B, Brosse A, Benchaib M, Lornage J, Ecochard R, Dijoud F & Lejeune H, FERTIPRESERVE group. (2015). Preliminary results of a prospective study of testicular sperm extraction in young versus adult patients with nonmosaic 47,XXY klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, 100(3):961-7.
- Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z & Schlegel PN. (2009). Successful fertility treatment for klinefelter's syndrome. *J Urol.*, 182(3):1108-13.
- Ratcliffe S. (1999). Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child.*, 80(2):192-5.
- Rives N, Milazzo JP, Perdrix A, Castanet M, Joly-Hélas G, Sibert L, Bironneau A, Way A & Macé B. (2013). The feasibility of fertility preservation in adolescents with Klinefelter syndrome. *Hum Reprod.*, 28(6):1468-79.
- Rogol AD, Swerdloff RS, Reiter EO, Ross JL, ZumBrunnen TL, Pratt GA, Brennan JJ, Benesh J, Kandobrosky N & Miller MG. (2014). A multicenter, open-label, observational study of testosterone

- gel (1%) in the treatment of adolescent boys with klinefelter syndrome or anorchia. *J Adolesc Health.*, 54(1):20-5.
- Ross JL, Samango-Sprouse C, Lahlou N, Kowal K, Elder FF & Zinn A. (2005). Early androgen deficiency in infants and young boys with 47,XXY klinefelter syndrome. *Horm Res.*, 64(1):39-45.
- Ross JL, Roeltgen DP, Stefanatos G, Benecke R, Zeger MP, Kushner H, Ramos P, Elder FF & Zinn AR. (2008). Cognitive and motor development during childhood in boys with klinefelter syndrome. *Am J Med Genet A.*, 146A(6):708-19.
- Rotondi M, Coperchini F, Renzullo A, Accardo G, Esposito D, Groppelli G, Magri F, Cittadini A, Isidori AM, Chiovato L & Pasquali D (2014). High circulating levels of CCL2 in patients with Klinefelter's syndrome. *Clinical Endocrinology.*, 80:464-467.
- Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH, Robinson A, Faiman C & Winter JS. (1985). Pituitary-gonadal function in klinefelter syndrome before and during puberty. *Pediatr Res.*, 19(1):82-6.
- Simpson JL, de la Cruz F, Swerdloff RS, Samango-Sprouse C, Skakkebaek NE, Graham JM Jr, Hassold T, Aylstock M, Meyer-Bahlburg HF, Willard HF, et al.. (2003). Klinefelter syndrome: Expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med.*, 5(6):460-8.
- Simpson NH, Addis L, Brandler WM, Slonims V, Clark A, Watson J, Scerri TS, Hennessy ER, Bolton PF, Conti-Ramsden G, et al.. (2014). Increased prevalence of sex chromosome aneuploidies in specific language impairment and dyslexia. *Dev Med Child Neurol.*, 56(4):346-53.
- Skakkebaek A, Bojesen A, Kristensen MK, Cohen A, Hougaard DM, Hertz JM, Fedder J, Laurberg P, Wallentin M, Ostergaard JR, et al.. (2014). Neuropsychology and brain morphology in klinefelter syndrome - the impact of genetics. *Andrology*, 2(4):632-40.
- Stemkens D, Roza T, Verrij L, Swaab H, van Werkhoven MK, Alizadeh BZ, Sinke RJ & Giltay JC. (2006). Is there an influence of X-chromosomal imprinting on the phenotype in klinefelter syndrome? A clinical and molecular genetic study of 61 cases. *Clin Genet.*, 70(1):43-8.
- Swerdloff, A., Hermon, C., Jacobs, A., Alberman, E., Beral, V., Daker, M., Fordyce, A. & Youings, S. (2001). Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Annals of Human Genetics*, 65:177–188.
- Swerdloff AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. (2005a). Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst.*, 17; 97(16):1204-10.
- Swerdloff, A., Higgins, C., Schoemaker, M., Wright, A. & Jacobs, P. (2005b). Mortality in Patients with Klinefelter syndrome in Britain: A Cohort Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90 (12), 6516 – 6522.
- Tartaglia N, Cordeiro L, Howell S, Wilson R & Janusz J. (2010). The spectrum of the behavioral phenotype in boys and adolescents 47,XXY (Klinefelter syndrome). *Pediatr Endocrinol Rev.*, 8 Suppl 1:151-9.
- Tartaglia N, Ayari N, Howell S, D'Epagnier C & Zeitler P. (2011). 48,XXYY, 48,XXXYY and 49,XXXXYY syndromes: Not just variants of klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.*, 100(6):851-60.
- Van Rijn S, Swaab H, Aleman A & Kahn RS. (2008). Social behavior and autism traits in a sex chromosomal disorder: Klinefelter (47XXY) syndrome. *J Autism Dev Disord.*, 38(9):1634-41.

- Van Rijn S, Swaab H, Aleman A & Kahn RS. (2006). X chromosomal effects on social cognitive processing and emotion regulation: A study with klinefelter men (47,XXY). *Schizophr Res.*, 84(2-3):194-203.
- Van Rijn S, Stockmann L, van Buggenhout G, van Ravenswaaij-Arts C & Swaab H. (2014a). Social cognition and underlying cognitive mechanisms in children with an extra X chromosome: a comparison with autism spectrum disorder. *Genes Brain Behav.*, 13(5):459-67.
- Van Rijn S, Stockmann L, Borghgraef M, Bruining H, van Ravenswaaij-Arts C, Govaerts L, Hansson K & Swaab H. (2014b). The social behavioral phenotype in boys and girls with an extra X chromosome (Klinefelter syndrome and Trisomy X): a comparison with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.*, 44(2):310-20.
- Van Rijn S & Swaab H. (2015). Executive dysfunction and the relation with behavioral problems in children with 47,XXY and 47,XXX. *Genes Brain Behav.*, 14(2):200-8.
- Volkl TM, Langer T, Aigner T, Greess H, Beck JD, Rauch AM, et al. (2006). Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumors. *Am J Med Genet A.*, 140:471-81.
- Wikstrom AM, Painter JN, Raivio T, Aittomaki K, Dunkel L. 2006. Genetic features of the X chromosome affect pubertal development and testicular degeneration in adolescent boys with klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65(1):92-7.
- Wikstrom AM, Raivio T, Hadziselimovic F, Wikstrom S, Tuuri T & Dunkel L. (2004). Klinefelter syndrome in adolescence: Onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab.*, 89(5):2263-70.
- Wikstrom AM & Dunkel L. (2008). Testicular function in Klinefelter syndrome. *Horm Res.*, 69(6):317-26.
- Zeger MP, Zinn AR, Lahlou N, Ramos P, Kowal K, Samango-Sprouse C & Ross JL. (2008). Effect of ascertainment and genetic features on the phenotype of klinefelter syndrome. *J Pediatr.*, 152(5):716-22.
- Zinn AR, Ramos P, Elder FF, Kowal K, Samango-Sprouse C & Ross JL. (2005). Androgen receptor CAGn repeat length influences phenotype of 47,XXY (klinefelter) syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, 90(9):5041-6.
- Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J & Nieschlag E. (2004). X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab.*, 89(12):6208-17.
- Zitzmann M, Bongers R, Werler S, Bogdanova N, Wistuba J, Kliesch S, Gromoll J & Tuttelmann F. (2015). Gene expression patterns in relation to the clinical phenotype in klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, 100(3):E518-23.