

Patient Care 2000; 27 (11): 67-73

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

Klinische genetica (9): Turner- en Klinefeltersyndroom

H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior), Den Haag

L. Curfs, Medisch psycholoog Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland, Maastricht

C. Schrander-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland, Maastricht

Redactionele coördinatie:

K. Wils

syndroom van Turner (*Turner's syndrome*) – syndroom van Klinefelter – (*Klinefelter's syndrome*)

Dit is het derde artikel in de serie 'klinische genetica' dat aan het X-chromosoom gewijd is. Na een bijdrage over de diverse genen die te maken hebben met de intelligentie en over het fragiele-X-syndroom, wordt nu aandacht besteed aan de numerieke afwijkingen die met geslachtschromosomen te maken hebben. Voor de praktijk zijn vooral het Turner- en Klinefeltersyndroom belangrijk. Ongeveer 0,5% van alle kinderen wordt geboren met een chromosoomafwijking. In 0,4% betreft het een afwijking van de autosomen, in 0,1% van de geslachtschromosomen. De diagnose is lang niet altijd meteen bij de geboorte duidelijk. Bij het Klinefeltersyndroom wordt de diagnose soms pas op volwassen leeftijd gesteld, bijvoorbeeld bij onderzoek wegens infertiliteit. Het Turnersyndroom komt soms pas aan het licht door het uitblijven van de puberteit. In dit artikel bekijken we het Turner- en Klinefeltersyndroom in relatie met het tijdstip van diagnosestelling.

TURNERSYNDROOM

EXPRESINFORMATIE

Het Turnersyndroom is één van de meest voorkomende chromosomale afwijkingen. Een groot deel van de aangedane foetussen gaat verloren door een miskraam. Bij kinderen kan het syndroom zichtbaar zijn door lichamelijke afwijkingen, zoals een korte brede nek.

Epidemiologisch gegevens

Bij het Turnersyndroom is er één X-chromosoom dat ontbreekt (45,XO) of een afwijking heeft. Een andere term voor het Turnersyndroom is gonadale dysgenesie. De prevalentie varieert per levensfase: ze daalt heel sterk vanaf de conceptie tot op pasgeboren leeftijd (zie tabel). Met een prevalentie van 1:2.000 tot 1:5.000 bij levend geboren meisjes is het Turnersyndroom één van de meest voorkomende chromosomale afwijkingen: in Nederland worden jaarlijks 40 tot 100 meisjes met deze afwijking geboren. Het Turnersyndroom is ook de frequentste vorm van geslachtschromosomale aneuploidie die uitsluitend meisjes en vrouwen treft.

Diagnostische aanwijzingen tijdens de zwangerschap

Zoals de tabel laat zien, gaan heel veel foetussen met het Turnersyndroom in het eerste trimester verloren door een miskraam. In de regel is dit een eenmalige gebeurtenis. Bij één enkele spontane abortus is chromosoomonderzoek van de ouders daarom niet geïndiceerd. Ook chromosoomonderzoek van het abortusmateriaal is niet nodig. Ruim 50% van alle miskramen is immers te verklaren door een chromosoomafwijking (een natuurlijk mechanisme).

Aan het eind van het eerste trimester en in het tweede trimester kan een foetus met het Turnersyndroom echoscopisch opvallen door een verdikte nekplooi (*nuchal fold*). Een duidelijk hygroma colli of hydrops foetalis zijn ernstigere afwijkingen. De prognose van een hydropische foetus in het begin van het tweede trimester is slecht: de meeste hydropische foetussen overlijden intra-uterien.

Tabel
Prevalentie van het Turnersyndroom

tijdstip	prevalentie per 10.000
conceptie	150
vlokkentest	40-80
vruchtwaterpunctie	15-20
pasgeboren meisje	2-5

Diagnose tijdens de zwangerschap

In elk centrum voor prenatale diagnostiek wordt het Turnersyndroom een aantal malen per jaar gediagnosticeerd bij vrouwen die een vlokkentest of vruchtwaterpunctie laten verrichten. Dit onderzoek wordt meestal uitgevoerd wegens de verhoogde maternale leeftijd. Bij een – onverwachte – diagnose van Turner-syndroom wordt de foetus echoscopisch onderzocht op hygroma colli, hydrops foetalis of een hart- of nierafwijking, die typisch zijn voor het Turnersyndroom. Bij normale echoscopische bevindingen hoeft de prognose quoad vitam en wat betreft de ontwikkeling op lange termijn zeker niet somber te zijn. Er zijn discrepanties beschreven tussen de bevindingen in een vlokkentest of vruchtwaterpunctie en later bloedonderzoek bij het pasgeboren meisje. Bij de interpretatie van het prenataal onderzoek is daarom voorzichtigheid geboden. Een (niet-ontdekt) mozaïekpatroon met naast de Turner-cel ook normale 46,XX-cellen zou bij een min of meer normaal fenotype kunnen passen. Goede voorlichting is van groot belang bij prenatale diagnostiek. Op grond van de informatie die zij van professionals en patiëntennetwerken krijgen of van het internet halen, kiezen ouders om de zwangerschap te laten afbreken of om deze voort te zetten. In onze ervaring breekt ongeveer de helft van de ouders de zwangerschap af als zij geconfronteerd worden met de diagnose Turnersyndroom. Van de meisjes die geboren worden, wordt de ontwikkeling gevolgd.

Een foetus met het Turnersyndroom

Mia is voor de tweede keer gravida. Haar eerste kind is gezond. De zwangerschap verloopt voorspoedig en prenatale diagnostiek is niet geïndiceerd. Bij 23 weken voelt zij geen leven meer en blijkt een intra-uteriene vruchtdood te zijn opgetreden. Bij echoscopisch onderzoek is de foetus hydropisch met een groot cystisch hygroom in de nek. Een punctie voor vlokkenonderzoek en vruchtwaterkweek wordt afgenomen om een diagnose te kunnen stellen. De bevalling wordt ingeleid en postpartum worden de echoscopische bevindingen bevestigd. Er is daarbij faciale dysmorphie met hypertelorisme en laagstaande oren. Van de overleden foetus – een meisje – worden foto's gemaakt. Bij de obductie wordt een coarctatio aortae en een hoefijzernier gevonden. De ovaria zijn rudimentair (*ovarian streaks*). De klinische diagnose is Turnersyndroom; het karyotype (45,XO) is daarmee in overeenstemming.

Klinisch beeld bij pasgeborenen en zuigelingen

Het klassieke beeld bij zuigelingen is het meisje met lymfoedeem aan voet- en handrug en met een brede korte nek (pterygium colli), een restant van het hygroma colli. Er is faciale dysmorphie met hypertelorisme, antimongoloïde oogstand en laagstaande mild dysplastische oren. Herkenbaar zijn ook de hypoplastische nageltjes. Ongeveer 20% van de meisjes heeft een aangeboren hartgebrek, vooral coarctatio aortae komt voor. In 50% van de gevallen worden diverse nierafwijkingen gezien, waarvan de hoefijzernier en renale dysgenese de bekendste zijn. Het kind is wat kleiner dan normaal en blijft ook bij het opgroeien achter bij de leeftijdsgenootjes. Er zijn speciale groeicurven ontwikkeld voor meisjes met het Turnersyndroom. Sommige meisjes hebben prelogopedische begeleiding nodig vanwege een oraal-motorische disfunctie.

Klinisch beeld bij kinderen

Meisjes die geen uiterlijke kenmerken vertonen, presenteren zich op oudere leeftijd met een lengtegroei onder de normale percentielen of met een afbuigende lengtegroei. Als deze meisjes naar de kinderarts-endocrinoloog verwezen worden, ziet deze vaak wel stigmata zoals een wat brede borstkas en wijde tepelafstand. Ook een milde webbing van de nek kan aanwezig zijn. Chromosoomonderzoek is geïndiceerd bij meisjes met een groeivertraging e.c.i. In de regel wordt dan een Turner-mozaïekpatroon gevonden. De schoolprestaties kunnen normaal zijn maar de fijne motoriek kan uitvallen, wat het kind al gauw het oordeel 'onhandig' oplevert. Schrijven kan problematisch zijn en faalangst is een dreigend gevaar. Bij navraag of nader onderzoek kunnen specifieke gedragsproblemen en ontwikkelingsprofielen aan het licht komen.

Veel meisjes met het Turnersyndroom hebben gehoorproblemen (15 tot 45%). Bij ruim 50% wordt cubitus valgus gezien.

EXPRESINFORMATIE

Kenmerkend voor tieners met het Turnersyndroom is de uitblijvende puberteit. Vrouwen met het syndroom zijn herkenbaar door hun kleine gestalte. Het verstandelijk functioneren valt in principe binnen de normale range.

Klinisch beeld bij tieners

Het belangrijkste kenmerk bij adolescenten is de uitblijvende lichamelijke puberteitsontwikkeling. Er ontstaan geen of te weinig secundaire geslachtskenmerken en de groeispuurt doet zich niet voor. De meisjes hebben primaire amenorroe of oligomenorroe. Als er vragen rijzen over de fertiliteit, is een gefaseerde voorlichting van groot belang. Voor het meisje (en haar ouders) is er een wereld van verschil tussen de boodschap "Je kan geen kinderen krijgen" of "Je hebt een baarmoeder dus we kunnen later eens bekijken welke de opties zijn bij een eventuele kinderwens".

Het hormonaal profiel wordt gekenmerkt door hypergonadotroop hypogonadisme, waarvoor behandeling via de academische centra geïndiceerd is. De lengtegroei kan geringer zijn dan die van zusjes of leeftijdsgenoten.

Therapie met groeihormoon is alleen aan de orde als er nog enige groeipotentie is. Het syndroom kan gepaard gaan met psychologische problemen (zie 'Psychologische kenmerken en behavioral phenotype').

Klinisch beeld bij volwassenen

Meestal zijn volwassen vrouwen met het Turnersyndroom al lang op de hoogte van hun diagnose. Qua uiterlijk variëren volwassen patiënten van duidelijk herkenbaar tot niet herkenbaar maar wel klein van gestalte.

De secundaire geslachtskenmerken kunnen onder invloed van hormoontherapie ontwikkeld zijn. Sommige vrouwen, vooral die met een aangetoond mozaïekpatroon, menstrueren een aantal jaren. Er zijn zelfs gevallen bekend van Turner-patiënten die spontaan moeder geworden zijn. Er zijn ook bemoedigende ervaringen van vrouwen die via eiceldonatie een eigen zwangerschap volbrachten. Ongeveer de helft van de vrouwen met het Turnersyndroom krijgt op volwassen leeftijd auto-immuunthyroïditis.

Psychologische kenmerken en behavioral phenotype

Op jonge leeftijd heeft een aantal kinderen een oraal-motorische disfunctie, wat de voeding kan bemoeilijken. Prelogopedische begeleiding is dan aangewezen.

De achterstand in motorische ontwikkeling komt op jonge leeftijd tot uitdrukking in het iets later bereiken van de motorische ontwikkelingsmijlpalen, een achterstand die veelal zichtbaar blijft op latere leeftijd. Fysiotherapie en bewegingsstimulering kunnen een betekenisvolle inbreng hebben.

Het verstandelijk functioneren valt in de normale range. De cognitieve prestaties zijn vergelijkbaar met die van leeftijdsgenoten. Wel worden vaak discrepanties tussen het verbale en performale IQ aangetroffen: het performale IQ valt lager uit dan het verbale IQ. Meestal wordt de slechte performale score veroorzaakt door zwakkere prestaties op visueel-ruimtelijke taken. De prestaties op uiteenlopende verbale gebieden zoals woordenschat, leesvaardigheden en verbaal geheugen daarentegen, zijn opvallend goed in vergelijking met die van de leeftijdsgenoten. Dat verhindert echter niet dat de schoolprestaties – evenals bij niet-aangedane leeftijdsgenoten – sterk kunnen uiteenlopen.

Het is zeer de vraag of bij het Turnersyndroom van een *behavioral phenotype* gesproken kan worden. De variabiliteit in psychologische kenmerken tussen personen met het Turnersyndroom is groot. Wel is het opvallend dat veel meisjes als kind hyperactief zijn, maar dit gedrag verdwijnt met het ouder worden. Naarmate de meisjes ouder worden, springen de problemen in de sociaal-emotionele ontwikkeling meer in het oog. Turner-patiënten zijn niet goed in het aangaan en onderhouden van vriendschappen. Vanaf de vroege adolescentie hebben ze de neiging zich terug te trekken uit sociale contacten. Veel van de vrouwen voelen zich onzeker op seksueel gebied. Samen met de somatische problemen is het vooral deze verhoogde psychische kwetsbaarheid die aandacht vraagt van ouders en hulpverleners. Onzeker en teruggetrokken gedrag komt immers minder snel onder de aandacht dan *acting out*.

EXPRESINFORMATIE

Het klassieke karyotype bij het Turnersyndroom is 46,XO, maar bij veel meisjes en vrouwen bestaat een (niet opgespoord) mozaïekpatroon met 46,XX. Een therapie met groeihormoon is aangewezen. Een zwangerschap is niet volledig uitgesloten. Voorlichting speelt een belangrijke rol in de begeleiding van mensen met het Turnersyndroom.

Cytogenetica

Een 46,XO-karyotype is de klassieke bevinding bij het Turnersyndroom. Meestal is het vaderlijke X-chromosoom actief. Er is een hypothese die zegt dat meisjes die geboren worden met dit syndroom of op enig moment in hun latere leven gediagnosticeerd worden, in feite een mozaïekpatroon hebben. Om dit op te sporen zou chromosoomonderzoek in andere weefsels nodig zijn (huid, wangslimvlies, enzovoort). Dit mozaïek bepaalt hun overleving. Het mozaïek kan zowel een 45,XO-celijn met een normale cellijn 46,XX zijn, als een ander patroon [47,XXX, 46,X,r(X) of 46,X,i(Xq)].

Behandelingsopties

Meer dan 90% van de meisjes met het Turnersyndroom is klein van gestalte. De gemiddelde volwassen lengte bedraagt 147 cm, dat is 20 cm minder dan de gemiddelde lengte van een volwassen vrouw in Nederland. Men heeft inmiddels zoveel ervaring opgedaan met groeihormoontherapie in tal van interuniversitaire en internationale studies, dat de toediening van groeihormoon nu ook als officiële indicatie geldt voor patiënten met het syndroom van Turner. De uiteindelijke lengtewinst lijkt ongeveer 5 cm te zijn. Het bereiken van die lengtewinst is het resultaat van een ingewikkelde combinatietherapie van groeihormoon, androgenen en oestrogenen, zowel prepuberaal als ter inductie van de puberteit. De behandeling wordt begeleid door een kinderarts-endocrinoloog of een internist-endocrinoloog. Slechts een klein deel van de vrouwen met het syndroom menstrueert spontaan. Het is waarschijnlijk dat er een sterk verminderd aantal eicellen geproduceerd zal worden. Als daarom een vrouw een biologisch eigen kind wil krijgen, valt een spoedige spontane zwangerschap te overwegen.

De vrouwen zijn in principe infertiel maar hebben wel een baarmoeder. Bij vrouwen met het Turnersyndroom en infertiliteit is melding gemaakt van draagmoederschap met een donoreicel. Psychologische problemen vereisen een adequate opvang. Een netwerk met lotgenoten kan veel onderlinge steun bieden en de algemene belangenbehartiging stimuleren.

Erfelijkheidsadvisering

Ouders van een dochter met het Turnersyndroom hebben een laag herhalingsrisico. De moeders komen bij een volgende zwangerschap wel in aanmerking voor prenatale diagnostiek vanwege een vorig kind met een chromosoomafwijking. Het meisje zelf moet, wanneer dat aan de orde is, geleidelijk aan ingelicht worden over haar eigen situatie. Goed voorlichtingsmateriaal, verkrijgbaar via het ouder- en patiëntennetwerk, kan hierbij helpen (zie 'Enkele nuttige adressen'). Als bij prenatale diagnostiek onverwacht het Turnersyndroom wordt gediagnosticeerd, ontstaat een situatie die zorgvuldige counseling vereist (zie 'Diagnose tijdens de zwangerschap').

Wie waren Turner en Klinefelter?

De Amerikaan Henry Hubert Turner (1892-1970) was een vooraanstaand endocrinoloog aan de Universiteit van Oklahoma. Hij beschreef het naar hem genoemde syndroom in 1938: "A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus". Aanvankelijk werd zijn naam aan het syndroom verbonden samen met die van Bonnevie en Ullrich, maar bij hun patiënten konden enige tijd later géén cytogenetische afwijkingen worden vastgesteld. Bovendien waren het jongetjes, die toen abusievelijk "mannelijke Turners" genoemd werden. Nu weten we dat deze patiënten waarschijnlijk het Noonan-syndroom hadden. In 1959 werd het chromosoomdefect beschreven door onder meer Ford.

Harry F. Klinefelter jr. is geboren in Baltimore, Maryland USA op 20 maart 1912. Hij studeerde in Charlottesville aan de Universiteit van Virginia. In 1937 begon hij zich te kwalificeren in de inwendige geneeskunde in het *Johns Hopkins Hospital*. Met Fuller Albright (1900-1969) studeerde hij aan de Universiteit van Harvard in het *Massachusetts General Hospital*. Zijn belangstelling ging vooral uit naar de reumatologie maar hij hield zich ook bezig met problemen rond alcoholisme.

Klinefelter beschreef 'zijn' syndroom in 1942 als "characterized by gynaecomastia, aspermatogenesis without a-leydigism and increased excretion of follikel-stimulating hormone". In 1986 publiceerde Klinefelter een artikel in het *Southern Medical Journal* waarin hij op zijn ontdekking terugkijkt. De tekst kan – in pdf-formaat – worden gedownload op deze internetsite:

<http://www.47xxy.org/xxynf/XXYContents.htm#Medical>.

In 1956 kon Bradburry voor het eerst het Barrlichaampje aantonen – onder meer bij Klinefelterpatiënten. Dit geslachtschromatine is vooral waar te nemen in wangslimvlies. Hoe meer X-chromosomen inclusief de inactieve, des te meer Barr-lichaampjes in de cel zichtbaar zijn.

Pas in 1959 heeft Jacobs samen met Strong het karyotype 47,XXY beschreven.

KLINFELTERSINDROOM

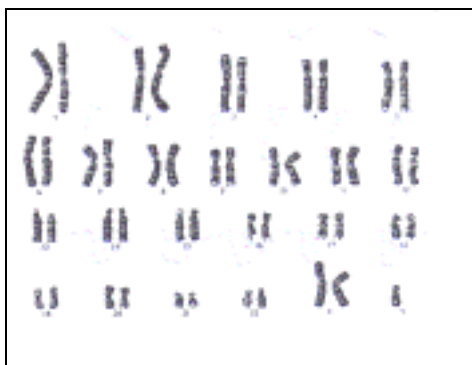
EXPRESINFORMATIE

Het Klinefeltersyndroom wordt uitsluitend bij jongens aangetroffen. Vaak wordt de aandoening vastgesteld via een vlokentest of vruchtwaterpunctie. Kinderen met Klinefelter vallen weinig op. Wel hebben patiënten kleinere testes en (soms) gynaecomastie. Volwassenen kampen vooral met infertiliteitsproblemen.

Epidemiologische gegevens

In een groot screeningsprogramma in Denemarken is de incidentie van het Klinefeltersyndroom vastgesteld op 1:500 à 1.000 pasgeborenen. Het is een chromosoomafwijking die uitsluitend voorkomt bij jongens en gekenmerkt wordt door de aanwezigheid van één of meer extra X-chromosomen. Uitgaande van de vastgestelde incidentiecijfers zou 10% van de verwachte gevallen bij vruchtwaterpunctie vastgesteld moeten worden en 25% gedurende de kindertijd of het volwassen leven naar aanleiding van hypogonadisme, gynaecomastie, infertiliteit of ontwikkelingsstoornissen.

Dit betekent dat ongeveer 65% van de mannen met Klinefelter een leven leidt zonder op de hoogte te zijn van de diagnose. Er is een recht evenredige relatie tussen de incidentie en de leeftijd van de moeder (bij de zwangerschap).



Karyogram van het Klinefeltersyndroom: 47,XXY.

Diagnose tijdens de zwangerschap

Meestal is de ontdekking van het Klinefeltersyndroom tijdens de zwangerschap een toevalstreffer. De diagnose wordt vaak gesteld als de vrouw vanwege haar leeftijd een vlokentest of vruchtwaterpunctie laat doen.

Niet zelden hebben ouders door eenzijdige informatie een negatief beeld van het Klinefeltersyndroom. Recentere literatuur schetst een meer evenwichtig beeld van het Klinefeltersyndroom. In werkelijkheid zijn de meeste mannen met het Klinefeltersyndroom ongediagnosticeerde gezonde volwassenen. Een uitgebreide voorlichting mag dit aspect niet onvermeld laten, al mag evenmin voorbij worden gegaan aan de mogelijke problemen tijdens de kinder- en tienerperiode (zie 'Psychologische problemen en behavioral phenotype').

Nationaal en internationaal is de ervaring dat ongeveer 50% van de zwangerschappen met een jongen met het Klinefeltersyndroom afgebroken wordt.

Klinisch beeld bij pasgeborenen en baby's

Jongetjes met Klinefelter zijn rustige, makkelijke baby's. Ze slapen veel en geven geen problemen. Bij een minderheid valt een klein extern genitaal orgaan op, wat een aanleiding kan vormen voor verwijzing naar de kinderarts of het aanvragen chromosoomonderzoek.

Klinisch beeld bij kinderen

Vijfenzeventig procent van de XXY-jongens begint later met praten – met 18 maanden in tegenstelling tot de gebruikelijke 12 maanden. Het IQ is in principe normaal maar het verbale IQ scoort lager dan het performale IQ. Er kunnen zich leer- en gedragsproblemen voordoen (zie 'Psychologische kenmerken en behavioral phenotype').

De wat andere vetverdeling – wat meer rond de romp dan bij de leeftijdsgenootjes – kan opvallen. Peuters met het Klinefeltersyndroom zijn iets langer dan hun leeftijdsgenootjes; vanaf de leeftijd van 7 jaar bedraagt het verschil ongeveer 8 cm. De toegenomen lengte zit in de benen, die relatief lang zijn.

Klinisch beeld bij tieners

Bij de meeste XXY-jongens is er geen merkbaar verschil in de testisgrootte met hun leeftijdsgenoten met een 46,XY-karyogram. Tegen de puberteit blijft de testisgrootte – en ook de penislengte – evenwel achter. De testikels zijn dan bij XXY-jongens in de regel kleiner dan 3 ml en vaak zelfs kleiner dan 1,5 ml. Bij ongeveer 30% komt ook gynaecomastie voor. Deze is meestal van voorbijgaande aard maar soms is plastische chirurgie geïndiceerd.

Opvallend is de lange gestalte van tieners met Klinefelter, vooral de lange benen. De vetverdeling is vrouwelijk. Er is minder spierontwikkeling en minder gezichts- en lichaamsbehairing in vergelijking met controlejongens. De pubisbehairing ontwikkelt zich tot ongeveer P5 (een horizontale pubische grens). Spontane zaadlosingen treden veel later op dan bij 46,XY-jongens. Het ejaculaat bevat weinig of geen zaadcellen: de jongens zijn meestal infertiel.

Klinisch beeld bij volwassenen

De grootste groep patiënten met Klinefelter die in de cytogenetische laboratoria bekend zijn, worden onderzocht wegens azoöspermie of oligospermie. Het gaat om gezonde volwassenen met een partner en een fertiliteitsprobleem. Overigens maakt ongeveer 60% van de betrokkenen melding van seksuele stoornissen (potentieklachten, erectiestoornissen, weinig libido).

Spataderen en een open been komen veel vaker voor bij mannen met Klinefelter dan in de normale populatie. Soms zijn deze klachten de aanleiding om de diagnose te stellen.

Een late diagnose van Klinefelter

De 25-jarige Hans en zijn vrouw Petra hopen een baby te krijgen, maar na ruim een jaar 'proberen' is er nog geen zwangerschap ontstaan. Een uitgebreid gynaecologisch onderzoek bij Petra brengt geen afwijkingen aan het licht. Bij Hans wordt ernstige oligospermie vastgesteld. Hij is een forse man (een kop groter dan zijn directe familieleden) met wat rompobesitas. Het uitwendige genitaal orgaan vertoont te kleine testikels. De gynaecoloog vraagt op grond van deze bevindingen chromosoomonderzoek bij Hans aan. Zijn karyogram bleek 47,XXY, ofwel Klinefeltersyndroom. Het echtpaar werd verwezen voor erfelijkheidsadviesing

EXPRESINFORMATIE

Het IQ van personen met het Klinefeltersyndroom is uiteenlopend, maar meestal normaal, iets onder het gemiddelde. De taal en spraakontwikkeling zijn vertraagd. De meeste mannen met Klinefelter hebben een 47,XXY-karyotype. Infertiliteit kan soms worden verholpen met IVF of ICSI.

Psychologische kenmerken en behavioral phenotype

Het niveau van verstandelijk functioneren bij personen met het Klinefeltersyndroom is zeer uiteenlopend, het IQ varieert van 60 tot 130. Wel liggen de prestaties van de groep als geheel iets beneden het gemiddelde.

Opvallend is de vertraagde ontwikkeling van taal en spraak, vooral van de expressieve taal. Ook de motorische ontwikkeling is vertraagd; bij kleuters is de minder goede grove motoriek opvallend.

Tijdens de schoolperiode treden vaak specifieke leerproblemen op die de inbreng van *remedial teaching* rechtvaardigen. Het ontbreekt patiënten vaak aan zelfvertrouwen en de sociale omgang met anderen kan problematisch zijn.

Net als bij het Turnersyndroom zijn ook voor het Klinefeltersyndroom in het verleden te snel conclusies getrokken over typische gedragsprofielen, psychiatrische symptomen en de aanwezigheid en ernst van mentale retardatie. Door ouders en begeleiders adequaat te informeren en zo vroeg mogelijk te beginnen met de stimulering van motoriek, spraak en sociaal-emotioneel functioneren worden de ontwikkelingskansen aanzienlijk verhoogd.

Cytogenetica

De meeste mannen met het Klinefeltersyndroom hebben een 47,XXY-karyotype. Minder frequent wordt 48,XXXXY of zelfs 49,XXXXXY gevonden. Hoe meer X-chromosomen, hoe lager het verstandelijk niveau. Bij de herkomst van het 47,XXY-karyotype is een maternale factor te herkennen: ongeveer tweederde van deze gevallen van meiotische non-disjunctie is van maternale origine, de overige zijn paternaal. Het extra X-chromosoom interfereert met de ontwikkeling van de Leydig-cel. Sommige jongens hebben een mozaïekpatroon met normale XY-cellen naast hun 47,XXY-cellen. Deze vorm van mozaïcisme is gunstiger voor de totale ontwikkeling en de fertiliteit.

Behandelingsopties

Zijn er ontwikkelingsstoornissen bij het jonge kind, dan moet daar adequaat op ingespeeld worden (bijvoorbeeld met logopedie en psychologische begeleiding).

Als in de adolescentie het testosterongehalte te laag is, kan behandeling met exogeen testosteron worden overwogen. Deze behandeling is maatwerk. Individuele aanpassing zorgt ervoor dat de lichamelijke puberteitsontwikkeling beter verloopt. Het voordeel van de testosteronbehandeling is dat de jongen assertiever wordt en meer zelfvertrouwen en energie krijgt. Als bijwerking kunnen gedragsproblemen voorkomen.

Sommige mannen met een XXY-karyotype die enige zaadcelproductie hebben, opteren met hun partner voor een behandeling met IVF en ICSI (Intra Cytoplasmatische Sperma Injectie).

Als de ICSI-behandeling geslaagd is, komt de vrouw in aanmerking voor prenatale diagnostiek. Meestal zijn de zaadcellen normaal wat betreft chromosomen maar herhaling van een XXY-karyotype of een andere chromosoomafwijking is niet uitgesloten. Als ICSI-behandeling niet mogelijk is, is donoreninseminatie een alternatief.

Erfelijkheidsadviesing

Als ouders een zoon met het Klinefeltersyndroom krijgen, is de kans op herhaling laag. De moeder komt in een eventuele volgende zwangerschap wel in aanmerking voor een vlokkentest of een vruchtwaterpunctie op grond van de indicatie “een vorig kind met een chromosoomafwijking”. Broers en zussen van een jongen met het Klinefeltersyndroom kunnen gerustgesteld worden: zij hebben geen verhoogd risico om zelf een zoon met het Klinefeltersyndroom te krijgen. Als een man met het Klinefeltersyndroom zelf kinderen kan krijgen, vaak via een reageerbuisprocedure aangevuld met ICSI, is het risico van Klinefelter of een andere non-disjunctie licht verhoogd. Een zwangere vrouw van een man met het Klinefeltersyndroom komt daarom in aanmerking voor prenatale diagnostiek.

Ouders van een opgroeiende jongen met een 47,XXY-karyotype en de betrokken jongen zelf moeten gaandeweg ingelicht worden over de specifieke problemen per leeftijdsfase. Bij kinderen zullen de spraak- en taalontwikkeling en de schoolkeuze bijzondere aandachtspunten zijn.

In de puberteit staan de medicamenteuze behandeling en psychologische begeleiding centraal. Op volwassen leeftijd ten slotte zal de voorlichting toegespitst worden op infertiliteit en – bij een kinderwens – de eventuele behandelingsopties.

Aanbevolen lectuur:

Boluyt N, Hack WWM, Schrandt-Stumpel CTRM. Het Klinefelter-syndroom bij jonge kinderen: een moeilijke diagnose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;24:144.

Kleczkowska A, Fryns JP, Van den Berghe H. X-chromosome polysomy in the male. *Hum Gen* 1988;80:16-22.

Nielsen J, Pelsen B. Follow-up 20 years later of 34 Klinefelter males with karyotype 47,XXY and 16 hypogonadal males with karyotype 46,XY. *Hum Genet* 1987;77:188-192.

Ratcliffe S. Long term outcome in children of sex-chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1999;80:192-195.

Enkele nuttige adressen

Nederlandse Klinefelter Vereniging

Postbus 453

3430 AL Nieuwegein.

Tel. 030 – 6301366

de-kruijff@nkvtmfweb.nl

<http://humgen.med.ruu.nl/VSOP/lidorg/klinef.htm>

BVKM (Belangenvereniging Van Kleine Mensen)

Rosveld 14

3085 PR Rotterdam

<http://www.bvkm.nl>

NVGG-Turnercontactgroep Nederland

Postbus 88

8100 AB Raalte

VSOP

Vredenhofstraat 31

3761 HA Soestdijk

<http://www.vsop.nl>

Dankbetuiging

De auteurs danken Liesbeth Eichelsheim voor secretariële hulp, en Dr. W.J. Gerver, kinderarts-endocrinoloog voor het kritisch doorlezen van het manuscript.