

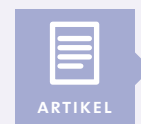
Het klinefeltersyndroom: een systematisch overzicht van de secundaire psychiatrische aandoeningen

R. BALLEGEER, K. DEMYTENAERE, W. SIMONS

- ACHTERGROND** Het klinefeltersyndroom (ks) is de meest voorkomende geslachtschromosoomaneuploidie en is geassocieerd met psychiatrische problemen. Door het heterogene fenotype wordt het ks slechts bij < 50% van patiënten gediagnosticeerd.
- DOEL** In deze studie werd het voorkomen van secundaire psychiatrische aandoeningen en de behandeling bij patiënten met het ks onderzocht.
- METHODE** We zochten relevante artikelen via de PubMed-database en includeerden artikelen die in de laatste tien jaar zijn gepubliceerd en waarbij patiënten met ks zijn onderzocht voor comorbiditeit.
- RESULTATEN** In totaal werden 50 artikelen geïncludeerd. Taalstoornissen en autismespectrumstoornissen kwamen het meest voor. Slechts de helft van de populatie werd behandeld (50,4%), de primaire behandeling bestond uit hormoontherapie. 14% van de patiënten werd nooit hormonaal behandeld.
- CONCLUSIE** Er is een hoge frequentie van psychiatrische comorbiditeit bij het ks. Aangezien de gebrekkige behandeling bij patiënten met ks tot een verminderd sociaal functioneren kan leiden, is het van belang dat patiënten in een eerder stadium worden gediagnosticeerd.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)9, 606-618

TREFWOORDEN aneuploidie, geslachtschromosoomziekte, klinefeltersyndroom, ontwikkelingsstoornissen, psychiatrische stoornissen



Het syndroom van Klinefelter (ks) is de meest voorkomende afwijking van het menselijk geslachtschromosoom, met een prevalentie van 1 op 670 geboortes (Bojesen e.a. 2011). De meest voorkomende variant is 47,XXY (Verhoeven e.a. 2011).

ks gaat gepaard met hypogonadisme en androgeendeficiëntie, en is de voornaamste oorzaak voor mannelijke infertiliteit (Lanfranco e.a. 2004). Uiterlijke kenmerken zijn een grotere gestalte, lange extremiteiten, gynaecomastie en een ronde lichaamsbouw (Nieschlag e.a. 2014).

Een lage en late identificatie compliceert de behandeling. Slechts 25-50% van alle personen met het ks wordt gediagnosticeerd, van wie ongeveer 60% pas vanaf 15-jarige leeftijd (Bojesen e.a. 2003; Herlihy e.a. 2011). Een significant deel van patiënten met ks vertoont slechts subtiele symp-

tomen, waardoor de diagnose alleen aan het licht komt ten gevolge van hormonale of vruchtbaarheidsproblemen. Bij uitgesproken fenotypes dragen o.a. ook leer- en gedragsproblemen bij tot de diagnose (Herlihy & Gillam 2011).

Het uitgesproken voorkomen van secundaire psychiatrische aandoeningen compliceert de behandeling en verhoogt de reeds toegenomen morbiditeit en mortaliteit (Bojesen e.a. 2011; Skakkebaek e.a. 2015).

In recente overzichtsartikelen werd gemeld dat problemen met taalverwerking (Groth e.a. 2013), autismespectrumstoornis (ASS), en aandachtstekort- en hyperactiviteitsstoornis (ADHD) het meest voorkwamen (Cederlöf e.a. 2014). Taal- en leerstoornissen kwamen voor bij 60-86% (Verri e.a. 2010). Een ander overzichtsartikel bevestigde het frequent voorkomen van verbale problemen en proble-

men met geheugen en executieve functies (EF) (Høst e.a. 2014).

Het doel van deze review is om het onderzoek naar comorbiditeit en behandeling daarvan bij patiënten met KS over de afgelopen 10 jaar te verhelderen en om het effect van testosteronsubstitutie therapie (TST) bij patiënten met KS nader te onderzoeken.

METHODE

Alle artikelen over het KS met informatie over comorbiditeit die gepubliceerd zijn tussen januari 2007 en oktober 2017 werden geïnccludeerd. De volgende zoektermen werden gebruikt in de PubMed-database: *Klinefelter syndrome comorbidity*, *Klinefelter syndrome psychiatric disease*, *Klinefelter syndrome comorbid psychiatric disease*, en *Klinefelter syndrome cognitive disorder*.

Geïnccludeerd werden studies beschreven in het Engels of het Nederlands. Ongepubliceerde data zoals promotieonderzoeken, reviews, of samenvattingen van reeds eerder gebruikte data werden niet geïnccludeerd, wel werd gebruikgemaakt van casusbeschrijvingen.

In een subgroepanalyse bestudeerden we patiënten met KS die nooit of volledig met TST behandeld zijn.

RESULTATEN

In totaal werden 51 studies geïnccludeerd, die samengevat zijn in **TABEL 1**. Behalve twee studies (Boks e.a. 2007; Bruining e.a. 2009) waarbij de auteurs een volledig psychiatrisch onderzoek hadden verricht, onderzocht men in het merendeel maar één deeldomein, terwijl sommige studies informatie gaven over reeds gediagnosticeerde comorbiditeit.

Neurale ontwikkelingsstoornissen

ASS

ASS werd de afgelopen 10 jaar het meest onderzocht (20 studies). In negen studies werd een toename van ASS in 25-45% gerapporteerd, met een formele diagnose bij 5% (20 jongens, gemiddelde leeftijd 9,11 jaar (Tartaglia e.a. 2017)) tot 27% (51 patiënten met KS die volledig psychiatrisch onderzocht werden, leeftijd 6-19 jaar (Bruining e.a. 2009)). Het recente onderzoek wijst in de richting van een specifiek klinisch beeld binnen het autismespectrum. Zo vond men bij patiënten met KS en ASS dat de aanwezigheid van KS voorspeld kon worden op basis van enkele subschalen van het *Autism Diagnostic Interview*, namelijk over aangaan van gesprek, delen en interesse tonen in anderen (Bruining e.a. 2010). Cordeiro e.a. (2012) vonden ASS bij 11,8% in een groep van jongens, met echter een relatief intacte sociale motivatie. Een groep van 34 jongens met KS scoorde lager op de drie kern domeinen, en hoger op sociale

AUTEURS

ROELAND BALLEGEER, arts in opleiding tot psychiater, PZ Sint-Annendael, Diest.

KOEN DEMYTTENAERE, psychiater, UPC KU Leuven, departement Neurowetenschappen, KU Leuven.

WIM SIMONS, psychiater, PZ Sint-Annendael, Diest.

CORRESPONDENTIEADRES

R. Ballegeer, PZ Sint-Annendael, Vestenstraat 1, 3290 Diest, België.

E-mail: roeland.ballegeer@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-3-2018.

angst in vergelijking met een groep met ASS (van Rijn e.a. 2014), bevindingen vergelijkbaar met eerder onderzoek (Van Rijn e.a. 2008). Ook werd aangetoond dat patiënten met KS die op de leeftijd van 4-5 jaar geen autismekennmerken vertoonden, op latere leeftijd wel autismekennmerken en sociale angst kregen. Ook werd een zwakke, maar significante correlatie tussen lager verbaal dan per formaal IQ ($VIQ < PIQ$) en meer autismekennmerken gevonden ($r = 0,27$) (van Rijn & Swaab 2011).

COMMUNICATIESTOORNISSEN

In ons onderzoek werd het verhoogd risico op taalstoornissen- en leerstoornissen bevestigd ($n = 9$). Bruining e.a. (2009) vonden taalstoornissen als meest voorkomende aandoening (65%). Deze bevinding werd gesteund door Tartaglia e.a. (2012) en Nahata e.a. (2013), die taalstoornissen identificeerden bij 63% en respectievelijk 67%. Onderzoek bij 19 kinderen toonde aan dat 47% taaltherapie behoefde (Bishop e.a. 2011). Van Rijn e.a. (2007) vonden bij 26 mannen met KS problemen met het herkennen van emoties in stemmen. Ross e.a. (2009) vonden bij 93 jongen met KS een gestoorde complexe taalverwerking, waaronder semantische taalverwerking, syntax, taalpragmatiek en de uitdrukking van intenties. Ook vond men dat de aanwezigheid van een leerstoornis bij één van de ouders van een kind met KS een negatief effect heeft op receptieve en expressieve taalontwikkeling alsook op motoriek (Samango-Sprouse e.a. 2014).

ADHD

In zes van de geïnccludeerde studies onderzocht men ADHD, vijf hiervan bevestigden de verhoogde prevalentie van ADHD (gemiddeld: 35,75%), met weliswaar grote verschillen in percentages. In één van de studies werd bij slechts

3% van de patiënten met KS ADHD vastgesteld (Boks e.a. 2007) – mogelijk beïnvloedde de hoge leeftijd (gemiddeld 46 jaar) dit resultaat. Bruining e.a. (2009) stelden ADHD als de tweede meest voorkomende aandoening vast (63%). Bij een groep van 27 jongens met KS stelden Lee e.a. (2011) in 41% van de gevallen ADHD vast, en toegenomen problemen met EF in vergelijking met patiënten met KS zonder ADHD. Tartaglia e.a. (2012) vonden dat 36% van hun patiënten met KS ook tekenen van ADHD vertoonde, die in 73% van de patiënten positief beïnvloed werd door stimulantia (retrospectief bepaald).

EXECUTIEVE FUNCTIES

Executieve disfuncties vormen geen categorie in de DSM, maar staan wel in verband met o.a. ASS en ADHD (Hosenbocus & Chahal 2012). Er werden voornamelijk problemen met responsinhibitie ($n = 3$), mentale flexibiliteit ($n = 5$), en werkgeheugen ($n = 3$) vermeld. Ook werden problemen gezien met verwerkingssnelheid en volgehouden aandacht (Ross e.a. 2008; van Rijn & Swaab 2015). Skakkebaek e.a. (2017) vonden een complexe interactie tussen intelligentie, EF, persoonlijkheidskenmerken en sociale vaardigheden. Verminderde EF lijken gemedieerd door enerzijds een lager VIQ, en anderzijds door afgenomen sociale vaardigheden.

Schizofreniespectrum- en andere psychotische stoornissen

In slechts enkele studies werd onderzoek gedaan naar psychotische stoornissen ($n = 8$). Wel gaven meerdere studies informatie over de psychiatrische comorbiditeit in hun populatie ($n = 16$).

Psychotische stoornissen en schizotypische persoonlijkheidskenmerken werden het vaakst gerapporteerd ($n = 7$, waarvan 1 casus). Boks e.a. (2007) vonden een psychotische stoornis bij 6,5%, terwijl Bruining e.a. (2009) in een zelfgeselecteerde populatie 12% vonden. In een gemengde studie met volwassenen en kinderen rapporteerde men toegenomen schizotypische kenmerken, die zwak correleerden ($r = 0,24$) met PIQ < VIQ (van Rijn & Swaab 2011). In een groep van 14 mannen met KS zijn gestoorde oogvolgbewegingen en pre-pulsinhibitie (PPI) gevonden, alsook suggestief afwijkende P50-onderdrukking (van Rijn e.a. 2011), wijzend op psychotische kwetsbaarheid. In een studie van 24 mannen met KS vond men dat verhoogde desorganisatiescores vaak samengaan met verminderde mentale flexibiliteit, inhibitie en lateralisatie van informatieverwerking (Van Rijn e.a. 2009). Er werd vermoed dat de psychosegevoeligheid bij KS mede gemedieerd wordt door deze cognitieve problemen. Van 't Wout e.a. (2009) vonden een verminderde gevoeligheid voor sociale cues bij zowel mannen

met KS als patiënten met schizofrenie en hun eerstegraadsverwanten.

Andere psychiatrische stoornissen

In slechts zes studies onderzocht men andere psychiatrische stoornissen. In deze studies werden o.a. stemmingsstoornissen (19,4-21,7%) en angststoornissen (1,3-10,9%) gerapporteerd (TABEL 1).

In één casus (Jensen e.a. 2011) en één studie (Fisher e.a. 2015) werd hyperseksualiteit vastgesteld, een paradoxale bevinding gezien het androgeentekort bij KS. In de studie werden tevens toegenomen parafiele fantasieën gemeld, en dat beide gemedieerd leken door verhoogde obsessieve-compulsieve en ASS-symptomen.

Testosteronsubstitutie therapie

Het merendeel van de studies ($n = 18$) werd uitgevoerd bij gemengde populaties wat betreft TST-behandelstatus. In totaal werd 50,4% van deze populatie behandeld.

In vier studies en zes casusbeschrijvingen werd enkel naar testosteron-naïeve patiënten gekeken. Ross e.a. (2012) onderzochten 82 jongens die nooit behandeld waren, en vonden dat deze jongens meer gedragsstoornissen en sociale problemen vertoonden. Verder onderzoek toonde aan dat bij 42% van de patiënten ADHD-symptomen en bij 15% ASS-symptomen voorkwamen. Een andere studie beschreef voornamelijk verbale stoornissen bij 118 patiënten met KS (Samango-Sprouse e.a. 2014). In een populatieonderzoek bij 1386 mannen met seksuele disfunctie werd het KS vastgesteld bij 23 personen, die ook toegenomen angst vertoonden, gemeten door middel van een korte zelfrapportagevragenlijst (Corona e.a. 2010). Bij 80 TST-naïeve mannen met het KS werd bij 1,3% het voorkomen van obsessieve gedragingen en angststoornissen gevonden.

In de casussen werden autisme (Merhar & Manning-Courtney 2007), ADHD (Jensen e.a. 2011b), leerstoornis (Okolie e.a. 2017), bipolaire stoornis (Delavenne e.a. 2016), anorexia nervosa (Gritti e.a. 2011) en hyperseksualiteit (Sinha e.a. 2012) beschreven.

In slechts vier studies includeerde men enkel patiënten die met TST behandeld waren. In één studie rapporteerde men het voorkomen van psychiatrische aandoeningen bij 18% van 123 jongens (Mehta e.a. 2014). De bevindingen van Fisher e.a. (2015) werden reeds eerder vermeld. In een casus van een monozygote tweeling werden verminderde EF en een schizotypische persoonlijkheidsstoornis gediagnosticeerd (Verhoeven & Egger 2011). Een andere casus beschreef hyperseksualiteit (Sinha e.a. 2012).

Van de zes studies waarin het effect van TST werd onderzocht, werd slechts bij twee een positief effect gezien:

Samango-Sprouse e.a. (2015) vonden in hun retrospectief onderzoek in een prenataal gediagnosticeerde groep een positieve invloed op sociale cognitie en EF van vroege hormoontherapie. Daarbij vond de behandeling plaats voor de leeftijd van 15 maanden; een periode waarin activatie van de HPA-as en een testosteronpiek optraden. In een andere studie werd het effect onderzocht van 24 maanden TST op cognitie en sociaal functioneren (Ross e.a. 2017). Er werd een effect gevonden op visuele-motorische taken en op psychosociaal functioneren (angst, depressie en sociaal functioneren), maar geen effect op cognitief functioneren. Van Rijn e.a. (2012) vonden geen effect op executieve functies en autismekennmerken. Er werd geen relatie gevonden tussen TST en cognitieve vaardigheden (Ross e.a. 2008). Ook bij 69 mannen met KS vond men geen associatie tussen testosteronspiegels en cognitie (Skakkebaek e.a. 2017). Dezelfde groep (Skakkebaek e.a. 2014) vond eerder ook geen effect van TST op cognitie bij zes jongens (gemiddeld 35,3 maanden TST). De auteurs vermeldden het gebrek aan gestandaardiseerde TST als een beperking van hun studie.

BESPREKING

Het doel van ons overzichtartikel was een overzicht te schetsen van KS-gerelateerde studies over de secundaire psychiatrische aandoeningen en de mogelijke effecten van behandeling. Daarvoor onderzochten wij publicaties van de laatste tien jaar.

De meest robuuste bevinding was de frequente aanwezigheid van ASS, communicatiestoornissen en ADHD. Er lijkt bij het KS sprake te zijn van een specifiek cognitief 'endofenotype' dat gekenmerkt wordt door stoornissen op vlak van enerzijds taal, spraak en verbale cognitie en anderzijds sociale cognitie en autismespectrumkenmerken. Een kleiner gedeelte van patiënten toonde stoornissen op het vlak van non-verbale cognitie, en schizotypische kenmerken.

ADHD werd in de afgelopen 10 jaar minder onderzocht, ondanks de hoge incidentie.

Wij vonden in ons overzicht geen overtuigend effect van TST op cognitie. Het wordt vaak verondersteld dat testosteron cognitieve functies beïnvloedt, maar hier is volgens de literatuur weinig aanwijzing voor, noch algemeen, noch bij het KS (Cherrier e.a. 2014; Skakkebaek e.a. 2017). Eén enkele studie gaf een aanwijzing voor een positief effect van vroege TST op sociale cognitie en EF. TST is niet gestandaardiseerd en wordt mogelijk vaak te laat gestart om een effect op cognitieve ontwikkeling te hebben. Andere studies toonden wel effect van testosteron op stemmingsstoornissen (Johnson e.a. 2013). Gezien de bekende associatie tussen cognitieve disfunctie en depressie, heeft testos-

teron mogelijk een indirect effect (via stemming) op cognitie. Prospectieve en longitudinale studies met vroege testosteronbehandeling bij prenataal gediagnosticeerde jongens zijn nodig om het effect van TST nauwkeuriger te onderzoeken.

Beperkingen


Het huidige onderzoek vertoont behalve de tekortkomingen van het onderzoek naar effect van TST ook andere beperkingen. Zo onderzocht men in het merendeel van de studies maar één secundaire aandoening. Dit kan tot een overschatting van frequent onderzochte stoornissen leiden, terwijl andere aandoeningen eventueel nooit verkend worden. Uit studies waarin een volledig psychiatrisch onderzoek werd uitgevoerd (Bruining e.a. 2009), bleek evenwel dat dezelfde stoornissen primair voorkwamen.

Een andere beperking is dat niet alle studies karyotypering uitvoerden, waardoor een heterogeen genotype niet uit te sluiten is. Uit de literatuur is bekend dat dit heterogeen fenotype een effect op het psychiatrisch functioneren kan hebben (Boada e.a. 2009).

Daarnaast is weinig bekend over het effect van de behandeling van eventuele secundaire stoornissen. Zo werd in slechts één studie het effect van stimulantia onderzocht, ondanks de hoge incidentie van ADHD (Tartaglia e.a. 2012). Ook varieerden de exclusiecriteria: in sommige studies sloot men medicatiegebruik of middelenmisbruik uit (Skakkebaek e.a. 2017), terwijl een groot gedeelte van de studies hier geen vermelding over bevatte. Medicaties kunnen verschillende psychiatrische gevolgen hebben bij patiënten met KS en het is onbekend hoe twee of meer medicaties interageren (zoals TST en psychofarmaca).

CONCLUSIE

Met oog op de toekomst biedt de combinatie van algemene screening, vroege TST en de behandeling van mogelijke secundaire stoornissen een veelbelovend perspectief op een betere behandeling en prognose van KS. Wij bevelen aan hier nader onderzoek op te richten.

 Eddy Weyts, orthopedagoog, UPC Sint-Kamillus, Bierbeek, gaf kritisch commentaar op het manuscript van dit artikel.

TABEL 1 Geïnccludeerde studies naar psychiatrische comorbiditeit bij syndroom van Klinefelter (KS)

Eerste auteur, jaar	Aantal patiënten met KS	Controlegroepen (normaal ontwikkelende ♂, tenzij anders vermeld) (n)	Comorbiditeit							
			ASS	ADHD	Communicatiestoornis	Angststoornis	Depressieve stoornis	Bipolaire stoornis	Psychotische stoornis	
Boks 2007	31		6,4%	3,2%	6,4%	9,6%	19,4%	6,4%	6,4%	
Merhar 2007	2		↑							
Van Rijn 2007	26	20								
Ross 2008	50									
Van Rijn 2008	31	24; 20	6,5%							
Bruining 2009	51		27%	63%	65%	32%	24%		12%	
Ross 2009	93	36; 21 (47,XY)								
Van Rijn 2009	24	18; 20							↑schizotypie	
Van 't Wout 2009	32	50; 28 (met schizofrenie); 29 (1e grds)								
Bruining 2010	77	104	↑						↑schizotypie	
Bruining 2010	14	372 (ASS); 39 (22q11DS - ASS)	100%							
Tartaglia 2010	57			36%		25%				
Kompus 2011	27	30; 23 (♀)								
Lee 2011	27	27; 22		41%						
van Rijn 2011a	73	93	34,1%						↑schizotypie	
Van Rijn 2011b	14	15								
Turriff 2011	310							68,8%		
Cordeiro 2012	102	40 (XY); 32 (XXY)	11,8%							
Sharma 2012	1									
Tartaglia 2012	56	33 (XY); 25 (XXX); 53 (XXYY)	4%	36%	63%					
van Rijn 2012a	71	61	↑							
van Rijn 2012b	13	18	↑							

andere	Gemiddelde leeftijd in jaren	% behandeld met testosteron	Karyotypering (47,XXY, tenzij anders vermeld)	Exclusiecriteria	Middelen- en medicatiegebruik
3,2% eetstoornis, 3,2% seksuele stoornis	46,4		ja		Cannabis (3,2%)
	8	50%	Ja		
↓verbale cognitie	42,7	84,6%	Ja		
↓verbale cognitie, ↓EF	10,6	22%	Ja		
↑sociaal onbehagen	41,3	77,4%	Ja		
	12,2	27,4%	Ja (7,8% mozaïek)		antipsychotica (n = 1), anti- epileptica (n = 1), stimulan- tia (n = 2)
↓verbale cognitie, EF, motoriek	9,4	22,6%	ja		
↓EF, lateralisatie van informatieverwerking	43,3	87,5%	*		
↓sociale cognitie	38,1		ja	Neurologische aandoenin- gen, middenmisbruik, mentale handicap	
	12; 31,1	44,1%	Ja		
	13,7		Ja		
	12,3	Ondui- delijk	Onduidelijk		
↓EF	37,7		Ja		
↓EF	16,1		Ja		
	10,6; 39	69,9%	Ja	Neurologische aandoenin- gen, middenmisbruik, mentale handicap	
↓vlotte oogbeweging, pre-pulsinhibitie	30	92,8%	Ja		
	40,7		Nee		
	10,8		Ja		
Borderlinepersoonlijkeids- stoornis	23		Nee		Geen
	11,9		nee	Geen?	methylfenidaat, guanfaci- ne, clonidine, atomoxetine
↓EF	28,9	59,1%	Ja	Neurologische aandoenin- gen, middenmisbruik, mentale handicap	
	39,0	84,6%	Ja		

andere

Gemiddelde leeftijd in jaren

% behandeld met testosteron

Karyotypering (47,XXY, tenzij anders vermeld)

Exclusiecriteria

Middelen- en medicatiegebruik

andere	Gemiddelde leeftijd in jaren	% behandeld met testosteron	Karyotypering (47,XXY, tenzij anders vermeld)	Exclusiecriteria	Middelen- en medicatiegebruik
			Ja (80% XXY, 20% andere)	Andere genetische aandoeningen	
	14,0	42,8%	ja	Ontwikkelingsstoornis	
	36,8	67,9%	Ja (95,1% XXY, 4,9% andere)	Neurologische aandoeningen, middelenmisbruik, mentale handicap	geen
↓sociale cognitie	13,8)	28,1%	Ja	neurologische aandoeningen, middelenmisbruik	
↑sociale cognitie, communicatie, ↓autisme (bij vroege TST)	3 - 6	33,7%	ja		
↓EF	13,5	26,1%	Ja	Neurologische aandoeningen, middelenmisbruik, mentale handicap	
	14,5	25%	Nee	middelenmisbruik, neurologische aandoeningen, IQ<60	geen
gedragsstoornissen, ↓motoriek, aandacht	4-12	50%	Ja (96,4% XXY, 3,6% andere)	46,XX, 47,XYY, mentale handicap	
↓EF	36,4	69,5%	Ja	Neurologische aandoeningen, kleurenblindheid, middelenmisbruik	
	9		Ja	Andere genetische aandoeningen	
	12,5	0%	Ja (50% XXYY)		
	7	0%	Ja		
↑angst	40,6	0%	Ja		
	9,4	0%	Nee	Geen	Geen
↑anorexia nervosa, mentale handicap	12	0%	Ja (mozaïek 45,XY/47,XXY)		Geen

TABEL 1 Geïnccludeerde studies naar psychiatrische comorbiditeit bij syndroom van Klinefelter (KS) (vervolg)

Eerste auteur; jaar	Aantal patiënten met KS	Controlegroepen (normaal ontwikkelende ♂, tenzij anders vermeld) (n)	Comorbiditeit						
			ASS	ADHD	Communicatiestoornis	Angststoornis	Depressieve stoornis	Bipolaire stoornis	Psychotische stoornis
Jensen 2011	1		↑						
Messina 2012	2				↑ (n=1)				
Ross 2012	80	50; 26 (47,XY)	12%	36%					
Samango-Sprouse 2014	118				↑				
Samplaski 2014	80					1,3%			
Kawahara 2015	1							100%	
Delavenne 2016	1							100%	
Okolie 2017	1								
Verhoeven 2011	2								↑schizotypie
Sinha 2012	1								
Mehta 2014	151								
Fisher 2015	46	43	↑						

ASS: autismespectrumstoornis; EF: executieve functies; TST: testosteronsubstitutietherapie; OCS: obsessieve-compulsieve stoornis; NSAID's: niet-steroïde anti-inflammatoire middelen; SSRI: selectieve serotonineheropnameremmer.

*Artikel verwijst naar eerdere deelstudie die karyotypering deed, geen info over mosaïcisme.

LITERATUUR

- Bishop DVM, Jacobs PA, Lachlan K, Wellesley D, Barnicoat A, Boyd PA, e.a. Autism, language and communication in children with sex chromosome trisomies. *Arch Dis Child* 2011; 96: 954-9.
- Boada R, Janusz J, Hutaff-Lee C, Tartaglia N. The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: A review of the literature including genetic and hormonal factors. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15: 284-94.
- Bojesen A, Stochholm K, Juul S, Gravholt CHH. Socioeconomic trajectories affect mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2098-104.
- Boks MPM, de Vette MHT, Sommer IE, van Rijn S, Giltay JC, Swaab H, e.a. Psychiatric morbidity and X-chromosomal origin in a Klinefelter sample. *Schizophr Res* 2007; 93: 399-402.
- Brandenburg-Goddard MN, van Rijn S, Rombouts SARB, Veer IM, Swaab H. A comparison of neural correlates underlying social cognition in Klinefelter syndrome and autism. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014; 9: 1926-33.
- Bruining H, Swaab H, Kas M, van Engeland H. Psychiatric characteristics in a self-selected sample of boys with Klinefelter syndrome. *Pediatrics* 2009; 123: e865-70.

andere	Gemiddelde leeftijd in jaren	% behandeld met testosteron	Karyotypering (47,XXY, tenzij anders vermeld)	Exclusiecriteria	Middelen- en medicatiegebruik
↑hyperactiviteit, hyperseksualiteit, oppositioneel-opstandig gedrag	6	0%	Ja		Levetiracetam, antipsychotica, stimulantia, guanfacine
	8,55	0%	Ja		
↑gedragsstoornissen	9,2	0%	Ja		
↑motorische problemen	3-9	0%	nee	TST	
Obsessieve-compulsieve stoornis (1,3%)	37,0	0%	ja (93,3% XXY, 6,7% mozaïek)	TST	
	46	0%	Ja		Antipsychotica
	46	0%	Ja		Geen
Hyperseksualiteit	44	0%	Ja (mozaïek)		budesonide, pregabaline, NSAID's
↓EF	51	100%	Ja		
Hyperseksualiteit	22	100%	Ja		SSRI
Psychiatrische stoornissen (18%)	11,1	100%	Ja (gemengd)		
↑OCS, genderdysforie, hyperseksualiteit, parafilie	43,1	100%	Ja	IQ < 50	

- Bruining H, de Sonnevile L, Swaab H, de Jonge M, Kas M, van Engeland H, e.a. Dissecting the clinical heterogeneity of autism spectrum disorders through defined genotypes. *PLoS One* 2010; 5: 1-7.
- Bruining H, Van Rijn S, Swaab H, Giltay J, Kates W, Kas MJH, e.a. The parent-of-origin of the extra X chromosome may differentially affect psychopathology in Klinefelter syndrome. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 1156-62.
- Cederlöf M, Ohlsson Gotby A, Larsson H, Serlachius E, Boman M, Långström N, e.a. Klinefelter syndrome and risk of psychosis, autism and ADHD. *J Psychiatr Res* 2014; 48: 128-30.
- Cherrier MM, Anderson K, Shofer J, Millard S, Matsumoto AM. Testosterone treatment of men with mild cognitive impairment and low testosterone levels. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2014; 30: 421-30.
- Cordeiro L, Tartaglia N, Roeltgen D, Ross J. Social deficits in male children and adolescents with sex chromosome aneuploidy: A comparison of XXY, XYY, and XYYX syndromes. *Res Dev Disabil* 2012; 33: 1254-63.
- Corona G, Petrone L, Paggi F, Lotti F, Boddi V, Fisher A, e.a. Sexual dysfunction in subjects with Klinefelter's syndrome. *Int J Androl* 2010; 33: 574-80.

- Delavenne H, Khoury JM, Thibaut F, Garcia FD. Case study of a patient presenting both type II bipolar affective disorder and Klinefelter syndrome. *Genet Mol Res* 2016; doi: 10.4238/gmr15048872.
- Fisher AD, Castellini G, Casale H, Fanni E, Bandini E, Campone B, e.a. Hypersexuality, paraphilic behaviors, and gender dysphoria in individuals with Klinefelter's syndrome. *J Sex Med* 2015; 12: 2413-24.
- Goddard MN, van Rijn S, Rombouts SARB, Swaab H. White matter microstructure in a genetically defined group at increased risk of autism symptoms, and a comparison with idiopathic autism: an exploratory study. *Brain Imaging Behav* 2016; 10: 1280-8.
- Gritti A, Salerno F, Pisano S, Formicola F, Melis D, Franzese A. A case of Klinefelter syndrome, mosaicism (46,XY/47,XXY), associated with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2011; 16: e69-71.
- Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Klinefelter syndrome - A clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 20-30.
- Herlihy AS, McLachlan RI, Gillam L, Cock ML, Collins V, Halliday JL. The psychosocial impact of Klinefelter syndrome and factors influencing quality of life. *Genet Med* 2011; 13: 632-42.
- Hosenbocus S, Chahal R. A review of executive function deficits and pharmacological management in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 21: 223-9.
- Høst C, Skakkebaek A, Groth KA, Bojesen A. The role of hypogonadism in Klinefelter syndrome. *Asian J Androl* 2014; 16: 185-91.
- Jensen E, Palacios E, Drury S. Klinefelter's syndrome in a 5-year-old boy with behavioral disturbances and seizures. *Psychosomatics* 2011; 52: 575-8.
- Jha P, Sheth D, Ghaziuddin M. Autism spectrum disorder and Klinefelter syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16: 305-8.
- Johnson JM, Nachtigall LB, Stern TA. The effect of testosterone levels on mood in men: a review. *Psychosomatics* 2013; 54: 509-14.
- Kawahara K, Jono T, Nishi Y, Ushijima H, Ikeda M. Effects of testosterone therapy on bipolar disorder with Klinefelter syndrome. *Gen Hosp Psychiatry* 2015; 37: 192.e1-2.
- Kompus K, Westerhausen R, Nilsson LG, Hugdahl K, Jongstra S, Berglund A, e.a. Deficits in inhibitory executive functions in Klinefelter (47,XXY) syndrome. *Psychiatry Res* 2011; 189: 135-40.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273-83.
- Lee NR, Wallace GL, Clasen LS, Lenroot RK, Blumenthal JD, White SL, e.a. Executive function in young males with Klinefelter (XXY) syndrome with and without comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 2011; 17: 522-30.
- Mehta A, Clearman T, Paduch DA. Safety and efficacy of testosterone replacement therapy in adolescents with Klinefelter syndrome. *J Urol* 2014; 191: 1527-31.
- Merhar SL, Manning-Courtney P. Two boys with 47,XXY and autism. *J Autism Dev Disord* 2007; 37: 840-6.
- Messina MF, Sgro DL, Aversa T, Pecoraro M, Valenzise M, De Luca F. A characteristic cognitive and behavioral pattern as a clue to suspect Klinefelter syndrome in prepubertal age. *J Am Board Fam Med* 2012; 25: 745-9.
- Nahata L, Rosoklija I, Yu RN, Cohen LE. Klinefelter syndrome: Are we missing opportunities for early detection? *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52: 936-41.
- Nieschlag E, Werler S, Wistuba J, Zitzmann M. New approaches to the Klinefelter syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)* 2014; 75: 88-97.
- Okolie K, Perampalam S, Barker A, Nolan CJ. A case of Klinefelter syndrome with hypersexual desire. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017; 2017: 17-0082.
- Rijn S van, Aleman A, Swaab H, Krijn T, Vingerhoets G, Kahn RS. What it is said versus how it is said: Comprehension of affective prosody in men with Klinefelter (47,XXY) syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13: 1065-70.
- Rijn S van, Swaab H, Aleman A, Kahn RS. Social behavior and autism traits in a sex chromosomal disorder: Klinefelter (47XXY) syndrome. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 1634-41.
- Rijn S van, Aleman AA, De Sonneville L, Swaab H. Cognitive mechanisms underlying disorganization of thought in a genetic syndrome (47,XXY). *Schizophr Res* 2009; 112: 91-8.
- Rijn S van, Swaab H, Magnée M, van Engeland H, Kemner C. Psychophysiological markers of vulnerability to psychopathology in men with an extra X chromosome (XXY). *PLoS One* 2011b; 6: 1-9.
- Rijn S van, Swaab H. Vulnerability for psychopathology in Klinefelter syndrome: age-specific and cognitive-specific risk profiles. *Acta Paediatr* 2011a; 100: 908-16.
- Rijn S van, Swaab H, Baas D, De Haan E, Kahn RS, Aleman A. Neural systems for social cognition in klinefelter syndrome (47, xxy): Evidence from fMRI. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2012b; 7: 689-97.
- Rijn S van, Bierman M, Bruining H, Swaab H. Vulnerability for autism traits in boys and men with an extra X chromosome (47,XXY): The mediating role of cognitive flexibility. *J Psychiatr Res* 2012a; 46: 1300-6.
- Rijn S van, Stockmann L, van Buggenhout G, van Ravenswaaij-Arts C, Swaab H. Social cognition and underlying cognitive mechanisms in children with an extra X chromosome: a comparison with autism spectrum disorder. *Genes Brain Behav* 2014; 13: 459-67.
- Rijn S van, Swaab H. Executive dysfunction and the relation with behavioral problems in children with 47,XXY and 47,XXX. *Genes Brain Behav* 2015; 14: 200-8.
- Ross JL, Roeltgen DP, Stefanatos G, Benecke R, Zeger MPD, Kushner H, e.a. Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2008; 146: 708-19.

- Ross JL, Zeger MPDD, Kushner H, Zinn AR, Roeltgen DP. An extra X or Y chromosome: contrasting the cognitive and motor phenotypes in childhood in boys with 47,XXY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15: 309-17.
- Ross JL, Roeltgen DP, Kushner H, Zinn AR, Reiss A, Bardsley MZ, e.a. Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XXY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics* 2012; 129: 769-78.
- Ross JL, Kushner H, Kowal K, Bardsley M, Davis S, Reiss AL, e.a. Androgen treatment effects on motor function, cognition, and behavior in boys with Klinefelter syndrome. *J Pediatr* 2017; 185: 193-99.e4.
- Samango-Sprouse CA, Stapleton EJ, Mitchell FL, Sadeghin T, Donahue TP, Gropman AL. Expanding the phenotypic profile of boys with 47,XXY: the impact of familial learning disabilities. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 1464-9.
- Samango-Sprouse C, Stapleton EJ, Lawson P, Mitchell F, Sadeghin T, Powell S, e.a. Positive effects of early androgen therapy on the behavioral phenotype of boys with 47,XXY. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2015; 169: 150-7.
- Sharma TR, Shah CH, Hartman DW. Case of borderline personality disorder in a 23 year old male with history of Klinefelter syndrome. *Asian J Psychiatr* 2012; 5: 200-1.
- Simpson NH, Addis L, Brandler WM, Slonims V, Clark A, Watson J, e.a. Increased prevalence of sex chromosome aneuploidies in specific language impairment and dyslexia. *Dev Med Child Neurol* 2013; 56: 346-53.
- Sinha P, Jnanaprakasan PP, Andrade C. Hyperactive sexual desire in Klinefelter syndrome: treatment with sertraline. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 66: 533.
- Skakkebaek A, Gravholt CH, Rasmussen PM, Bojesen A, Jensen JS, Fedder J, e.a. Neuroanatomical correlates of Klinefelter syndrome studied in relation to the neuropsychological profile. *NeuroImage Clin* 2014; 4: 1-9.
- Skakkebaek A, Wallentin M, Gravholt CH. Neuropsychology and socioeconomic aspects of Klinefelter syndrome: new developments. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015; 22: 209-16.
- Skakkebaek A, Moore PJ, Pedersen AD, Bojesen A, Kristensen MK, Fedder J, e.a. The role of genes, intelligence, personality, and social engagement in cognitive performance in Klinefelter syndrome. *Brain Behav* 2017; 7: e00645.
- Stuart SW, King CH, Pai GS. Autism spectrum disorder, Klinefelter syndrome, and chromosome 3p21.31 duplication: a case report. *MedGenMed* 2007; 9: 60.
- Tartaglia NR, Cordeiro L, Howell S, Wilson R, Janusz J. The spectrum of the behavioral phenotype in boys and adolescents 47,XXY (Klinefelter syndrome). *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 8 (Suppl 1): 151-9.
- Tartaglia NR, Wilson R, Miller JS, Rafalko J, Cordeiro L, Davis S, e.a. Autism spectrum disorder in males with sex chromosome aneuploidy: XXY/Klinefelter Syndrome, XYY, and XYYy. *J Dev Behav Pediatr* 2017; 38: 197-207.
- Tartaglia NR, Ayari N, Hutaff-Lee C, Boada R. Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with sex chromosome aneuploidy. *J Dev Behav Pediatr* 2012; 33: 309-18.
- Turriff A, Levy HP, Biesecker B. Prevalence and psychosocial correlates of depressive symptoms among adolescents and adults with Klinefelter syndrome. *Genet Med* 2011; 13: 966-72.
- Verhoeven WMA, Egger JIM. Schizotypy: key feature of Klinefelter's syndrome? *BMJ Case Rep* 2011; 2011: bcr0520114279.
- Verri A, Cremante A, Clerici F, Destefani V, Radicioni A. Klinefelter's syndrome and psychoneurologic function. *Mol Hum Reprod* 2010; 16: 425-33.
- Wout M van 't, van Rijn S, Jellema T, Kahn RS, Aleman A. Deficits in implicit attention to social signals in schizophrenia and high risk groups: Behavioural evidence from a new illusion. *PLoS One* 2009; 4: 1-9.

SUMMARY

The Klinefelter syndrome: a systematic review of secondary psychiatric comorbidities

R. BALLEGEER, K. DEMYTTENAERE, W. SIMONS

- BACKGROUND** Klinefelter syndrome (ks) is the most common type of sex chromosome aneuploidy and is associated with psychiatric comorbidities. ks is only diagnosed in less than half of the cases due to the heterogeneous phenotype.
- AIM** This study investigates the prevalence of secondary psychiatric diseases and their treatment in ks patients.
- METHOD** Relevant articles were identified using the PubMed database. We included articles published in the last ten years, concerning ks patients who were assessed for comorbidities.
- RESULTS** A total of 50 articles were included. The most prevalent comorbidities were language disorders and autism spectrum symptoms. Only half the ks population was treated (50.4%) with the primary treatment consisting of hormone therapy. 14% of patients were never treated hormonally.
- CONCLUSION** Psychiatric comorbidities were observed in many patients with ks. The early diagnosis of ks in patients is important, given that inadequate treatment of ks patients can lead to reduced social functioning.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)9, 606-618

KEY WORDS aneuploidy, developmental disorder, Klinefelter syndrome, psychiatric disorder, sex chromosome disorder