



Leidraad

voor diagnostiek en behandeling

Klinefeltersyndroom

Klinefelter Syndroom
Leidraad voor diagnostiek en
behandeling



Nederlandse Klinefelter Vereniging

Tweede versie juni 2026

klinefelter.nl

Klinefelter Syndroom

Leidraad voor diagnostiek en behandeling

Eerste versie mei 2015

Revisie juli 2016

Revisie juni 2026

Tot stand gekomen:

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

Auteurs:

Prof. Dr. Pim de Ronde (endocrinoloog), Spaarne Gasthuis

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. Andreas Meißner (uroloog-androloog), Amsterdam UMC

Dr. Kathleen D'Hauwers (uroloog-androloog), Radboud UMC Nijmegen

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

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

Dr. Sabine Hannema (kinderarts-endocrinoloog), Amsterdam UMC

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

Drs. Willem Boellaard (uroloog), Erasmus MC Rotterdam

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

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

In 2026 hebben de volgende experts bijgedragen aan de revisie:

Dr. Andreas Meißner (uroloog-androloog), Amsterdam UMC

Dr. Kimberly Winkel-Kuiper (klinisch neuropsycholoog), Universiteit Leiden

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

Dr. Petra van Setten (kinderarts-endocrinoloog), Radboud UMC, Nijmegen

Dr. Sabine Hannema (kinderarts-endocrinoloog), Amsterdam UMC

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

Dr. Tamira Klooker (internist-endocrinoloog), Amsterdam UMC

Drs. Maaïke Kroon (arts-onderzoeker endocrinologie), Amsterdam UMC

Dr. Nicolette den Hollander (klinisch geneticus), Leids UMC

Prof. dr. Gijs van Santen (klinisch geneticus), Leids UMC

Prof. dr. Martin den Heijer (internist-endocrinoloog), Amsterdam UMC

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

Inhoudsopgave

1.	Introductie	3
2.	Epidemiologie	4
3.	Genetica	5
4.	Klinische kenmerken en diagnosestelling	6
5.	Neurocognitie, motorische, didactische en sociaal-emotionele ontwikkeling; psychopathologie.....	8
6.	Screening en behandeling van mentale en lichamelijke gezondheid per levensfase	11
6.1.	0-1 jaar	11
6.2.	1-4 jaar	11
6.3.	4-11 jaar	12
6.4.	Puberteit	13
6.5.	Volwassenen	15
6.5.1.	Endocrinologie	15
6.5.2.	Kenmerken en comorbiditeiten	15
6.5.3.	Risico's maligniteiten	17
7.	Testosteronbehandeling en somatische aandachtspunten	18
7.1.	Testosteronbehandeling bij zuigelingen	18
7.2.	Testosteronbehandeling bij adolescenten/volwassenen.....	19
7.2.1.	Doel	19
7.2.2.	Overwegingen start testosteronbehandeling	19
7.2.3.	Toedieningsvormen.....	20
7.2.4.	Doseringen testosterontherapie.....	21
7.2.5.	Bijwerkingen	22
7.2.6.	Relatie tot fertiliteit.....	24
8.	Vruchtbaarheid en seksualiteit	25
8.1.	Testishistologie	25
8.2.	Fertiliteit en ouderschap	25
8.3.	Counseling	25
8.4.	Semencryopreservatie.....	26
8.5.	TESE (Testiculaire Sperma Extractie)	26
8.6.	Seksualiteit	28
9.	Multidisciplinaire zorg	30
10.	Samenvatting en adviezen	31
11.	Patiëntvereniging.....	35
12.	Media.....	36
13.	Referenties	38

1. Introductie

Het Klinefelter syndroom is een aangeboren variatie in geslachtschromosomen die ontstaat door de aanwezigheid van een extra X-chromosoom, meestal met een 47,XXY chromosoompatroon. Er bestaat veel variatie in de uitingen en kenmerken van het syndroom, waardoor de type klachten en ernst sterk kunnen verschillen tussen individuen. Mensen met het Klinefelter syndroom kunnen uitdagingen ervaren op verschillende gebieden, waaronder lichamelijke ontwikkeling, vruchtbaarheid, cognitief functioneren, didactische ontwikkeling, gedrag en psychosociale aspecten.

De leidraad is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke evidentie en daarnaast op consensus tussen specialisten. De leidraad is geen richtlijn. De betrokken auteurs hebben het voornemen de leidraad regelmatig te herzien, waarbij nieuwe inzichten vanuit wetenschappelijk onderzoek of op basis van consensus door klinische ervaring worden opgenomen. Voor richtlijnen wordt verwezen naar de European Academy of Andrology guidelines, uit 2021, die door de European Society of Endocrinology onderschreven wordt¹. De internationale richtlijn voor zorg voor individuen met Klinefelter is in ontwikkeling en het voornemen is om de leidraad hieraan te toetsen op het moment dat deze wordt gepubliceerd. Kenmerk van de leidraad is dat informatie is opgenomen op basis van de expertise van meerdere disciplines.

Deze leidraad Klinefelter syndroom biedt handvatten voor de begeleiding en behandeling door zorgprofessionals die werken met mensen met het Klinefelter syndroom. De leidraad is bedoeld als hulpmiddel bij het vormgeven van de zorg en bevat informatie over het Klinefelter syndroom en over belangrijke ontwikkelingsdomeinen. Deze informatie ondersteunt zorgprofessionals bij het geven van voorlichting en het afwegen van keuzes in zorg en ondersteuning, met als doel de kwaliteit van leven te verbeteren.

2. Epidemiologie

De prevalentie van Klinefelter syndroom wordt geschat op 0.57-1.45 per 1000 (=1 per 689 tot 1 per 1754) mannelijke pasgeborenen². Opvallend is het grote verschil in prenatale en postnatale prevalentie³. Door een Deense register studie werd een postnatale prevalentie gevonden van 0,4 per 1000 (=1 per 2500) mannen in algehele bevolking en een prenatale prevalentie van 2,13 per 1000 (=1 per 469) mannelijke foetussen. Dit betekent dat Klinefelter onder-gediagnosticeerd wordt en dat maar een kwart van de verwachte Klinefelterdiagnoses wordt gesteld.

De mediane leeftijd op moment van diagnose is 27,5 (IQR0-83)². Minder dan 10% van de verwachte Klinefelterdiagnoses werd gesteld in de leeftijdsgroep 10-14 jaar³. Een deel van de reden voor deze vertraging is volgens de onderzoekers dat prepuberale jongens met Klinefelter geen duidelijke fysieke kenmerken vertonen. Anderzijds is er wel een kans dat zij in zorg zijn wegens de problematiek die onderdeel uitmaakt van het syndroom, zoals taalontwikkelingsstoornissen, aan taal gerelateerde leerproblemen, aandachtsproblemen en sociale problemen en wellicht op latere leeftijd vanwege onvruchtbaarheid.

3. Genetica

Het Klinefelter syndroom is het gevolg van de aanwezigheid van een extra X-chromosoom in het genoom van de lichaamscellen, wat doorgaans resulteert in een 47,XXY chromosoompatroon. Naast deze klassieke vorm komen mozaïekvormen voor bij ongeveer 10% van de mannen met Klinefelter syndroom (m.n. 46,XY/47,XXY)⁴⁻⁶. Over het algemeen leidt mozaïcisme tot een milder fenotype. Indien er meerdere extra X chromosomen aanwezig zijn (zoals 48,XXXY en 49,XXXXY) spreekt men niet van Klinefelter syndroom en zijn er over het algemeen meer gevolgen voor de ontwikkeling, maar deze varianten komen aanzienlijk minder vaak voor^{7,8}. Een andere vorm van geslachtschromosomale trisomie is 47,XYY, maar deze wordt ook niet tot het Klinefelter syndroom gerekend.

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 moeder⁹.

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 en sociale kenmerken^{4,10-12}. Dit kon in een andere studie echter niet bevestigd worden¹³.

4. Klinische kenmerken en diagnosestelling

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. Kenmerken op basis waarvan de diagnose Klinefelter syndroom dient te worden overwogen zijn opgesomd in tabel 1.

Indien er meerdere extra X chromosomen aanwezig zijn, zoals 48,XXXY of 49,XXXXY, is over het algemeen een meer uitgesproken fenotype. Met name meer 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^{7,8}.

In Nederland worden de geslachtschromosomen niet meegenomen bij de NIPT¹⁴. Professionals kunnen echter wel geconfronteerd worden met uitslagen of rapportages uit het buitenland waarin een (verhoogde kans op) 47,XXY wordt vermeld. Een diagnose 47,XXY kan ook als ‘toevalsbevinding’ aan het licht komen bij invasieve prenatale diagnostiek, zoals vlokkentest en vruchtwaterpunctie. Dit kan bij ouders vragen en zorgen oproepen, en vraagt om gerichte uitleg over de betrouwbaarheid en beperkingen van dergelijke bevindingen, maar ook psycho-educatie en genetische counseling.

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 genomonderzoek 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 testosteronconcentraties die variëren van duidelijk verlaagd tot laag-normaal, in combinatie met sterk verhoogde concentraties van LH en FSH, waarbij het FSH vaak meer verhoogd is dan het LH. Een normale concentratie van FSH sluit de diagnose praktisch uit. De diagnose dient te worden bevestigd met genomonderzoek.

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 en hypergonadotroop hypogonadisme kenmerkend zijn. Bij beoordeling van de cognitieve en psychosociale ontwikkeling dienen 1^e graads familieleden als maatstaf.

Kinderleeftijd	Niet scrotale testis Laat behalen van motorische mijlpalen Spraak/taalachterstand Leerproblemen Sociale of emotionele problemen Gedragsproblemen (zoals kenmerken van autisme en ADHD) Grote lengte/lengte boven target height range
-----------------------	--

Puberteit	<p>Stagnerende puberteit</p> <p>Kleine testes</p> <p>Gynaecomastie</p> <p>Leerproblemen</p> <p>Sociale of emotionele problemen</p> <p>Gedragsproblemen (zoals kenmerken van autisme en ADHD)</p>
Volwassen leeftijd	<p>Eunuchoide habitus</p> <p>Gynaecomastie</p> <p>Kleine testes</p> <p>Azoöspermie</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 en eventuele kenmerken van autisme en ADHD)</p>

5. Neurocognitie, motorische, didactische en sociaal-emotionele ontwikkeling; psychopathologie

Cognitie

Het intelligentieniveau van jongens en mannen met Klinefelter is wisselend, maar meestal in de gemiddelde range (dat is een IQ tussen de 90 en 110). Wel is er vaak een discrepantie tussen het visueel-ruimtelijke en het verbale IQ, waarbij dit laatste gemiddeld 10 punten lager is¹⁵⁻¹⁷. Het intelligentieniveau verschilt meestal van andere kinderen uit hetzelfde gezin. Daarnaast is de verwerking van informatie vaak trager bij jongens met Klinefelter, waardoor o.a. snelle sequentiële verwerking van informatie wordt gehinderd^{18,19}.

Motoriek

Er kunnen vanaf jonge leeftijd problemen zijn bij de coördinatie van grove en fijne motoriek^{15,16}. 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.

Taal en spraak

Al vanaf een vroege leeftijd is er een verhoogd risico op diverse problemen in de taal- en spraakontwikkeling²⁰⁻²². De taalontwikkeling verloopt meestal vertraagd, waarbij met name de expressieve taal 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 begrip¹⁵. Naast problemen in de “structurele” taalvaardigheden worden ook problemen in de pragmatiek (e.g. het sociale gebruik van taal) gerapporteerd²¹. Dat wil zeggen dat het vaak lastig voor het kind is om via taal aan te geven wat het kind voelt of ervaart en dat het lastig is om in interacties met anderen de eigen wensen en behoeften aan te geven en daarbij tegelijkertijd het perspectief van de ander mee te wegen.

Didactische ontwikkeling

De kwetsbare taalontwikkeling wordt ook gezien in didactische context. Wat betreft de didactische ontwikkeling zijn er aanvankelijk vaak specifieke problemen in het lezen, spellen en schrijven, en soms in rekenen^{15,23,24}. 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 ook voldoen aan de criteria van dyslexie^{15,25}, terwijl 92% moeite met leren lezen heeft^{15,26}. 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. Veel jongens met Klinefelter syndroom blijven gedurende de gehele jeugd, maar ook in de volwassenheid problemen ervaren met het optimaal ordenen en sturen van de cognitieve en emotionele besluitvorming en adequaat communiceren via taal.

Aandachtsregulatie en executieve functies

Bij jongens en mannen met het syndroom van Klinefelter worden vaak problemen in de executieve functies gezien. De executieve dysfuncties worden gezien op het gebied van inhibitie, mentale flexibiliteit, werkgeheugen en aandachtsregulatie^{15,27-29}. Dit uit zich in problemen in de regulatie van het denken, gedrag en emoties; het controleren van gedrag, remmen van impulsen, negeren van irrelevante prikkels, schakelen tussen opdrachten en informatie vasthouden om te bewerken. Voorlopers van deze vaardigheden zijn al kwetsbaar bij jongens met Klinefelter syndroom vanaf

jonge leeftijd (3 jaar)²⁹. Kwetsbare executieve functies uit zich in een zwakke zelfregulatie, wat een aantoonbaar risico domein is voor jongens en mannen met Klinefelter, en waar training en ondersteuning kan helpen³⁰. Ook op het gebied van emotieregulatie ervaart deze groep gemiddeld genomen meer problemen, waaronder problemen in het onderkennen en verwoorden van hun emoties en het uitdrukken hiervan alsook het adequaat inzetten van coping strategieën om met emoties om te gaan. Als gevolg daarvan zijn er vaak problemen in de sociale adaptatie en in de emotionele en sociale weerbaarheid en is er vaak sprake van een minder sterk ontwikkeld probleemoplossend vermogen^{29,31,32}.

Sociale cognitie

Jongens en mannen met Klinefelter hebben vaak meer moeite met het herkennen van sociaal-emotionele signalen bij anderen, zoals het lezen van gezichtsuitdrukkingen, waardoor het vaak lastig is zich te verplaatsen in de gevoelens en gedachten van anderen. Bij jongens met Klinefelter syndroom lijkt het trainen in het herkennen van emoties bij anderen een positief effect te hebben³³.

Wat betreft de sociale ontwikkeling laat onderzoek zien dat jongens en mannen met Klinefelter syndroom, al vanaf jonge leeftijd, een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van sociale problemen³⁴. Verlegenheid, een hoge mate van sociale angst, sociale impulsiviteit en neiging tot sociale afzondering komen vaker voor^{35,36}.

Sociaal gedrag

De kwetsbaarheden op het gebied van taal, sociaal-emotionele informatieverwerking (sociale cognitie) en executieve functies worden in verband gebracht met de sociale problematiek bij jongens met Klinefelter syndroom. Onderzoek laat zien dat op jonge leeftijd problemen in de taal/spraak ontwikkeling en de moeite met het sociaal gebruik van taal voorspellend zijn voor gedragsproblematiek later²⁰. Daarnaast is het waarschijnlijk dat ook sociale cognitie problemen 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, vormt ook een belemmerende factor in sociale interacties³². Een tekort aan executieve regulatie van emoties, gedachten en gedrag kan ook leiden tot onvoldoende mogelijkheden om adequaat en voldoende snel te reageren in - vaak onvoorspelbare en oncontroleerbare - sociale situaties.

Psychopathologie

Op het gebied van psychopathologie laten verschillende onderzoeken zien dat er bij Klinefelter een verhoogde kwetsbaarheid is voor (symptomen van) autismespectrumstoornis (ASD), aandachtstekortstoornis/hyperactiviteitsstoornis (ADHD), angst, depressie en, in mindere mate, psychotische stoornissen.

Het is belangrijk te benadrukken dat het classificeren van syndromen (zoals ADHD en ASD) volgens de DSM (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) volgt uit het systematisch ordenen van de gevolgen voor de ontwikkeling en van kenmerken in het dagelijks leven (symptomen). Een DSM classificatie geeft daarmee een beschrijving van de ernst van de impact voor het dagelijks functioneren. Bij Klinefelter is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van symptomen en syndromen die volgens de DSM richtlijnen (of andere classificatiesystemen) kunnen worden geclassificeerd. Classificatie kan helpen om passende hulp te krijgen voor de problemen die in het dagelijks leven op de voorgrond staan.

Gemiddeld vertoont 25% van de kinderen met Klinefelter syndroom (variërend van 12 tot 47%) autistische symptomen in het milde/matige tot ernstige spectrum³⁷. Wanneer gekeken wordt naar

de diagnostische classificatie van autismespectrumstoornis, voldoet gemiddeld 18% van deze kinderen volledig aan de criteria voor autismespectrumstoornis, met een spreiding van 10 tot 27%. Symptomen van autisme kunnen al vanaf jonge leeftijd gezien worden³⁸⁻⁴⁰.

Bij verschillende studies wordt gevonden dat gemiddeld bij 35% van de kinderen met Klinefelter syndroom (met een spreiding van 27 tot 42%) klinische niveaus van ADHD-symptomen zijn vastgesteld^{37,41}. Daarbij komen aandachtsproblemen vaker voor dan hyperactieve/impulsieve symptomen, ook al op jonge leeftijd²⁹. Bij andere studies waarbij gekeken wordt naar de volledige diagnostische classificatie van ADHD, voldoet gemiddeld 43% van de kinderen en adolescenten aan de criteria voor ADHD (met een spreiding van 34 tot 63%)³⁷. Ook bij volwassenen met Klinefelter syndroom wordt ADHD aanzienlijk vaker gediagnosticeerd dan bij volwassenen zonder Klinefelter syndroom.

NB: Men moet zich bij bovenstaande resultaten realiseren dat hoewel veel onderzoeken gebruik hebben gemaakt van groepen die grotendeels geïdentificeerd zijn door prenatale diagnostiek, de bevindingen niet zonder meer kunnen worden gegeneraliseerd naar de totale populatie van jongens en mannen met Klinefelter syndroom.

6. Screening en behandeling van mentale en lichamelijke gezondheid per levensfase

In dit hoofdstuk worden de specifieke aandachtspunten rondom screening en behandeling van mentale en lichamelijke gezondheid per levensfase besproken. De gegevens uit sommige onderzoeken laten zien dat met extra begeleiding op school de carrièreplanning op de late tienerleeftijd gebruikelijk kan zijn en er geen sprake hoeft te zijn van een verhoogde incidentie van gedragsproblemen of psychische problematiek^{7,42}. Een samenvatting van de belangrijkste aandachtspunten zijn te vinden in tabel 2.

6.1. 0-1 jaar

Lengte, gewicht en schedelomtrek bij geboorte zijn meestal binnen referentiewaarden maar gemiddeld bij jongens met Klinefelter syndroom wel wat lager dan bij andere jongens⁴³. Soms zijn er milde faciale dysmorphieën zoals hypertelorisme, epicanthusplooien, hoog palatum en clinodactylie van de pink hoewel dit zeker niet specifiek is voor Klinefelter syndroom. Er kan sprake zijn van hypotonie. Congenitale afwijkingen, zoals een palatoschisis, nier- of hartafwijking of klompvoet komen slechts zelden voor bij Klinefelter syndroom⁴³.

Bij een minderheid van de baby's komt niet-ingedaalde testes voor en de penislengte is bij jongens met Klinefelter gemiddeld iets korter dan in de algemene bevolking maar is bij de meeste jongens met Klinefelter wel binnen de referentiewaarden^{6,43,44}.

Er is een aantal kleine studies verricht naar hormoonwaarden tijdens de minipuberteit bij jongens met Klinefelter syndroom met conflicterende resultaten. Er vindt in elk geval activatie van de HPG-as plaats maar of de hormoonwaarden verschillen van jongens met 46,XY karyotype is nog onduidelijk. De meeste studies laten testosteronwaarden in de laag-normale range zien⁴³.

Op de zuigelingenleeftijd heeft ruim de helft van de kinderen met Klinefelter syndroom een lichte achterstand in motorische ontwikkeling (zowel grove als fijne motoriek); het zijn vaak rustige, afwachtende baby's met neiging tot romphypotonie, voorkeursstand van het hoofd waardoor een afgeplatte schedel ontstaat en een expressie-arm gelaat⁴⁵. Indien nodig kan behandeling door een baby- en/of kinderfysiotherapeut worden gestart.

6.2. 1-4 jaar

Op de peuterleeftijd blijken er regelmatig moeilijkheden met het uitvoeren van de motoriek (motore dyspraxie), kinderen blijven wat passief en onhandig, en een deel van hen heeft een motorische achterstand^{46,47}. 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^{15,22}. De helft van de jongens heeft een vorm van spraak-/taal-achterstand. De eerste woordjes komen bij 18-24 maanden⁷. 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- en spraakonderzoek zo rond de 3e 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 na te gaan of er problemen in de cognitieve en taalontwikkeling zijn en of de sociale en emotionele afstemming tot stand komt en of de ouders problemen bij het functioneren van hun zoon ervaren. Bij bijzonderheden kan verdere diagnostiek verricht worden, waar bij voorkeur neuropsychologisch onderzoek onderdeel van is.

6.3. 4-11 jaar

Ook in deze leeftijdsfase kunnen spraak- en taalmoeilijkheden zich uiten. 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 heeft¹⁶.

De meeste kinderen met Klinefelter syndroom gaan naar regulier onderwijs, al dan niet met aanvullende ondersteuning. Een kleinere groep heeft zodanige problemen in de taal- en spraakontwikkeling dat zij eveneens de diagnose taalontwikkelingsstoornis krijgen en onderwijs behoeven binnen het cluster 2 onderwijs. Slechts enkele kinderen moeten vanwege eventuele aanwezige gedragsproblematiek naar cluster 4 onderwijs.

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 hyperactiviteit¹⁶. Auditieve informatieverwerking verloopt vaak moeilijk, het leren wordt positief ondersteund door de vaak relatief sterke visuele informatieverwerking, waardoor visuele ondersteuning bij het leren kan helpen⁷.

Het leren kan daarnaast ook belemmerd worden door executieve dysfuncties, die zich uiten in zwakke inhibitie en geringe mentale flexibiliteit, moeite met de aandachtsregulatie en werkgeheugenproblemen^{27,28,37}.

Op de kinderleeftijd maken jongens met Klinefelter syndroom soms minder makkelijk vrienden. Zij houden vaak niet zo van sporten en voelen zich motorisch vaak onhandig en hebben moeite met het snel overzien van situaties en daarop reageren. Ze kunnen onzeker worden en 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 rond belangrijke transitie momenten in de ontwikkeling, zoals de start op de basisschool of de overgang naar het voortgezet onderwijs, de sociaal-emotionele ontwikkeling en executieve functies te laten screenen. Bij klinische scores op vragenlijsten kan verdere diagnostiek verricht worden, waarbij bij voorkeur neuropsychologisch onderzoek onderdeel is.

Tussen het 8e en 11e levensjaar beginnen jongens vaak te merken dat er dingen zijn waar ze meer moeite mee kunnen hebben of waarin ze zich anders voelen dan hun leeftijdgenoten. Dit is de leeftijd zijn waarop het goed is om het kind te vertellen dat alle mensen anders zijn en dat dit gedeeltelijk wordt bepaald door je aanleg. Zij hebben een extra X chromosoom waardoor er soms dingen lastiger kunnen zijn, zoals het technisch en begrijpend lezen of het precies kunnen zeggen

wat je bedoelt of wat je vanbinnen voelt. Als het minder goed lukt om je in taal uit te drukken kan je daar best verlegen en onzeker van worden. Het is belangrijk om het kind te vertellen dat je daarom misschien meer aandacht en energie nodig hebt om alle schooltaken te doen. Het is ook goed om afspraken te maken over wat je hierover aan wie vertelt en dat het fijn kan zijn om hierover met iemand te praten als je er zorgen over hebt of als je ergens hulp bij nodig hebt. Het is ook goed om ruim voorafgaand aan de puberteit stil te staan bij de dingen die er gaan veranderen als je groeit en volwassen wordt en om te noemen dat die groei en ontwikkeling bij jongens met Klinefelter extra in de gaten gehouden moet worden. Daarbij is het ook belangrijk om te noemen dat niet elke man met Klinefelter heel makkelijk kinderen kan krijgen. Het is ook belangrijk om erbij te vertellen dat dit uiteraard dingen zijn waar je nog niet over hoeft na te denken, dat komt later wel, maar het is goed als je dat alvast weet. Als ouders het lastig vinden om zelf dit gesprek met het kind te voeren, dan kunnen zij ook aan hun behandelaar vragen om dit te doen of daarover advies vragen.

Tussen het 5e en 8e jaar is er een gemiddeld hogere groeisnelheid dan bij andere jongens⁶. Er is bij prepuberale jongens al een veranderde lichaamssamenstelling met meer vetmassa ondank een gebruikelijk BMI⁴⁸. Gezien de veranderde vetvederling en grotere kans op cardiovasculaire risicofactoren zoals dyslipidemie, zowel bij prepuberale jongens als bij oudere adolescenten, dienen adviezen over gezonde voeding (calciumrijk en vitamine D rijk) en voldoende met name weight-bearing lichaamsbeweging, zoals die voor alle kinderen gelden, te worden benadrukt, ook bij jongens met een gezond BMI^{49,50}. Bij jongens die weinig buiten komen kan vitamine D suppletie worden geadviseerd. Bij het bespreken van gezonde leefgewoontes, is het daarnaast belangrijk de schadelijke gevolgen van roken/vapen te bespreken.

6.4. Puberteit

De startleeftijd voor de puberteit is meestal gemiddeld en maar sporadisch wordt pubertas praecox beschreven in de literatuur⁵¹⁻⁵³. De meeste jongens bereiken spontaan Tanner stadium G4-5 met gebruikelijke groei van de penis maar de testes blijven klein (maximaal 5-8 ml)^{6,52}. Ze ontwikkelen gebruikelijke lichaamsbehaarung, gezichtsbehaarung, breken van de stem, toename van seksuele interesse en ejaculaties. In de puberteit stijgt het testosterongehalte aanvankelijk meestal, maar is in de late adolescentie of op volwassen kan de testosteronspiegel stagneren onder het leeftijds specifieke referentie-interval of zelfs weer afnemen, waarbij LH- en FSH-waarden zijn verhoogd⁶.

De volwassen eindlengte ligt gemiddeld boven de target height⁶. De relatief grote eindlengte wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een overexpressie van het groeibevorderende SHOX-gen, dat gelegen is in de pseudoautosomale regio van de geslachtschromosomen^{54,55}. Het later sluiten van de epifyseaire schijven in de lange pijpbeenderen, door latent hypogonadisme met onvoldoende aromatisering van testosteron in estradiol speelt mogelijk ook een rol, hoewel een studie laat zien dat de skeletleeftijd tijdens de puberteit volgens verwachting vordert⁵⁶.

Milde gynaecomastie is in de puberteit bij jongens veel voorkomend, meestal van voorbijgaande aard, en behoeft niet altijd aanvullende analyse. Ook bij een deel van de jongens met Klinefelter syndroom trekt gynaecomastie in de loop van de puberteit weg maar de kans is groter dan bij leeftijdsgenoten dat de gynaecomastie persisteert door hypogonadisme. 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 de gynaecomastie meestal verdwijnt.

Omdat de eisen vanuit de sociale omgeving toenemen in de puberteit, en de rol van 'peers' belangrijker wordt, er hormonale veranderingen en maturatie van het brein optreden, 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 is nog weinig bekend over het voorkomen van genderincongruentie bij Klinefelter syndroom. De genderidentiteit van personen met Klinefelter is overwegend mannelijk, maar een toegenomen prevalentie genderincongruentie is momenteel nog niet uitgesloten⁵⁷⁻⁵⁹. Indien personen hier rondom de puberteit twijfels en/of vragen over krijgen, is het van belang om hier aandacht voor te hebben. Bij voorkeur zullen de gesprekken hierover plaatsvinden voordat eventueel met testosteron wordt gestart⁶⁰. Indien diagnostiek rondom genderincongruentie en identiteitsontwikkeling gewenst is, kan die plaatsvinden zoals bij andere jongeren (zie leidraad transgenderzorg psychisch en somatisch)^{61,62}.

6.5. Volwassenen

6.5.1. Endocrinologie

Mensen met het Klinefelter syndroom hebben een verminderde capaciteit van de Leydigcellen, die verantwoordelijk zijn voor de productie van testosteron⁶³. In de loop van het leven neemt deze capaciteit over het algemeen verder af. Het beloop en de mate van hypogonadisme kunnen per individu verschillen. Bij volwassenen zonder testosteronbehandeling zijn de waarden van FSH en LH doorgaans sterk verhoogd⁶. In sommige gevallen blijft het testosterontekort gecompenseerd: LH is dan verhoogd, terwijl de testosteronwaarde binnen de referentiewaarden blijft. In dat geval wordt gesproken van subklinisch of gecompenseerd hypogonadisme. De prevalentie van symptomatisch hypogonadisme neemt toe met de leeftijd bij Klinefelter en wordt geschat op ongeveer 50% tot 70% na de leeftijd van 30 jaar⁶³.

Mannen hebben bredere heupen en neigen tot abdominale vetzucht⁷. Hypogonadisme speelt hierbij waarschijnlijk een rol hoewel de lichaamssamenstelling niet normaliseert met testosteronbehandeling; het extra X-chromosoom draagt mogelijk ook bij aan de metabole veranderingen en lichaamssamenstelling⁵².

6.5.2. Kenmerken en comorbiditeiten

Personen met het Klinefelter syndroom kunnen op verschillende domeinen klachten en gezondheidsproblemen ervaren. Het is daarom belangrijk om in de begeleiding en behandeling een brede blik te hanteren en, waar nodig, een paramedisch team te betrekken. Denk hierbij aan professionals zoals een fysiotherapeut, tandarts, psycholoog, diëtist of ergotherapeut, die kunnen ondersteunen bij specifieke klachten.

Ten gevolge van hypogonadisme

Hypogonadisme kan bijdragen aan snellere vermoeidheid, minder spierkracht en heeft vaak een negatieve impact op seksueel verlangen. Er kan sprake zijn van een milde normocytair anemie als gevolg van het androgeentekort.

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^{64,65}. De kans op persisterende 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.

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. Vergoeding van chirurgische behandeling is helaas niet altijd mogelijk: een stabiel gewicht en BMI <30 zijn in ieder geval voorwaardelijk.

Orthopedisch/neurologisch

Scoliose, kyfose, thoraxvormafwijkingen en pes planus zijn beschreven in associatie met Klinefelter syndroom hoewel de precieze incidentie hiervan niet bekend is⁶⁶. 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,XXXY).

Jongens en mannen met het Klinefelter syndroom kunnen in wisselende mate minder spierkracht en een verminderde coördinatie ervaren. Ook kunnen zij motorisch minder vaardig zijn en komt een essentiële tremor relatief vaak voor. De ernst en het voorkomen van deze klachten kunnen per persoon verschillen⁶⁷. Al op hele jonge leeftijd (<1 jaar) wordt frequent hypotonie gezien. De onderliggende oorzaak hiervan is niet bekend.

Taurodontie

Mogelijk komt taurodontisme, een afwijking van de tanden, ook vaker voor bij Klinefelter syndroom⁶⁸.

Diabetes mellitus type 2

De grotere hoeveelheid lichaamsvet is waarschijnlijk zowel het gevolg van hypogonadisme als van genetische veranderingen door het extra X-chromosoom⁶. Dit leidt tot insulineresistentie met een verhoogd risico op diabetes mellitus type 2.

Cardiovasculair

Er is ook een verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Het risico op diep veneuze trombose en longembolieën is 3-6x verhoogd vergeleken met de algemene populatie waarbij ook genetische factoren en hypogonadisme een rol lijken te spelen⁶.

Het syndroom van Klinefelter gaat gepaard met een hogere prevalentie van het metabool syndroom en mogelijk een (daarmee samenhangende) hogere kans op hart- en vaatziekten^{49,69-75}. 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.

Botmineraaldichtheid

Er is sprake van verminderde botmineraalstatus bij 18% van adolescenten (gemeten met kwantitatieve echografie) en van osteopenie en osteoporose bij tot 25-50% van mannen met Klinefelter syndroom^{52,76}. Dit is mogelijk niet uitsluitend aan hypogonadisme te wijten; lage botdichtheid wordt ook gevonden bij mannen met een gebruikelijk serum testosteron⁶. Mogelijk spelen factoren zoals verminderde vetvrije massa en spierkracht, hoger vetpercentage, minder lichaamsbeweging, lage vitamine D spiegel en verminderde productie van INSL3 door de Leydig cellen ook een rol^{52,67}.

Omdat personen met syndroom van Klinefelter een verhoogd risico op een verminderde botmineraaldichtheid en osteoporose hebben, is aandacht voor een adequate vitamine D-status belangrijk als onderdeel van de preventie van botverlies. Volgens de Nederlandse Gezondheidsraad wordt voor risicogroepen geadviseerd dagelijks vitamine D-suppletie te gebruiken⁷⁷. Voor

volwassenen met een verhoogd risico op een vitamine D-tekort, bijvoorbeeld door onvoldoende blootstelling aan zonlicht, wordt een suppletie van 10 microgram vitamine D per dag aanbevolen; voor personen van 70 jaar en ouder en mensen met osteporose of osteopenie geldt een advies van 20 microgram per dag. Bij personen met Klinefelter syndroom kan, mede gezien het verhoogde risico op osteopenie en osteporose, worden overwogen om extra vitamine te gebruiken conform de richtlijnen van de Gezondheidsraad. Naast adequate hormoonsubstitutie en calcium/ vitamine D suppletie ook leefstijladvies t.a.v. bewegen en stoppen met roken belangrijk. In het algemeen is er in deze leeftijdsgroep geen indicatie voor bisfosfonaten.

Indien geen behandeling met testosteron plaatsvindt wordt elke 5 jaar controle van de botmineraaldichtheid met een DXA scan aanbevolen. Indien bij aanvang van de behandeling sprake was van een verlaagde botmineraaldichtheid wordt een controlemeting geadviseerd na 3-5 jaar behandeling. Bij een niet-afwijkende of genormaliseerde botmineraaldichtheid hoeft, indien mag worden uitgegaan van een trouw gebruik van de testosteronmedicatie, geen controle van de botmineraaldichtheid plaats te vinden bij relatief jonge mannen (jonger dan 50 jaar) met een verminderde botdichtheid.

6.5.3. Risico's maligniteiten

Bij mensen met het Klinefelter syndroom is het risico op het ontwikkelen van borstkanker verhoogd. Het relatieve risico wordt in recente studies geschat op 20 tot 49 keer hoger dan bij mannen zonder Klinefelter syndroom^{78,79}. Dit betekent dat borstkanker bij deze groep aanzienlijk vaker voorkomt, hoewel het absolute aantal gevallen nog steeds relatief laag blijft vanwege de zeldzaamheid van borstkanker bij mannen in het algemeen. Daarnaast is het geschatte gestandaardiseerde mortaliteitsratio (SMR) voor overlijden aan borstkanker bij mannen met Klinefelter syndroom 57,8 (18,8-135,0), wat wijst op een verhoogde kans op overlijden aan deze aandoening vergeleken met de algemene mannelijke bevolking⁷⁹.

Naast borstkanker zijn er ook aanwijzingen voor een verhoogd risico op andere vormen van kanker, zoals non-Hodgkin lymfomen, hematologische maligniteiten, solide tumoren, leukemie en longcarcinomen⁷⁹. Het is belangrijk om deze risico's in de begeleiding en follow-up van mensen met Klinefelter syndroom mee te nemen, waarbij aandacht voor vroege signalering en passende screening een rol kan spelen. Tegelijkertijd dient de communicatie hierover genuanceerd te zijn, zodat onnodige ongerustheid wordt voorkomen en de informatie aansluit bij de individuele situatie van de persoon.

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 verantwoorden⁸⁰⁻⁸⁴.

Inhomogeen testis parenchym bij echo scrotum komt vaak voor, maar mannen met Klinefelter Syndroom krijgen geen maligne testiculaire kiemceltumoren^{82,83}. Het is belangrijk deze kennis te delen met zorgverleners en patiënten. Een afwijkend echografisch testisparenchym behoeft geen echografische follow up of excisie van laesies. Meestal berusten eventuele echografische hypoechogene laesies op benigne Leydig cel hyperplasie.

7. Testosteronbehandeling en somatische aandachtspunten

7.1. Testosteronbehandeling bij zuigelingen

De penislengte is gemiddeld lager bij jongens met het syndroom van Klinefelter maar een minderheid (<10%) heeft een micropenis (gestrekte penislengte ≤ 2.5 SD)⁸⁵. Ook niet ingedaalde testes komen vaker voor, bij 13-16%⁶. Er zijn recente referentiewaarden van gestrekte penislengte voor Europese kinderen beschikbaar⁸⁶. Ondanks dat de prevalentie van micropenis laag is bij Klinefelter syndroom en dat het in praktijk weinig wordt behandeld, kan het zijn dat ouders hier vragen over hebben, bijvoorbeeld over mogelijke behandelingen, zoals het gebruik van testosteron op jonge leeftijd.

Het advies is om terughoudend te zijn met het voorschrijven van testosteron bij jonge kinderen en hiervoor te verwijzen naar een expertisecentrum. Het gaat om een niet-medisch noodzakelijke behandeling waarbij het kind zelf geen geïnformeerde toestemming kan geven voor dergelijke behandelingen. Het advies is om ouders uitgebreid te informeren over de beperkte medische noodzaak, de mogelijke effecten en risico's van behandeling, en samen te bespreken welke vormen van begeleiding en ondersteuning passend kunnen zijn.

Bij patiënten met een micropenis, al dan niet op basis van Klinefelter syndroom, worden in case series goede resultaten beschreven van androgeenbehandeling in de eerste levensjaren. Significante toename van de penislengte kan worden bereikt met ofwel lokale testosterongel of dihydrotestosteroncreme, ofwel testosteroninjecties intramusculair⁸⁷. Behandeling na de eerste levensjaren is mogelijk minder effectief hoewel ook positieve resultaten zijn beschreven bij oudere kinderen^{88,89}. Een veel gebruikt regime is testosteron 25 mg intramusculair 1x per 4 weken, in totaal 3 maal⁴³.

Als de penislengte regulier is, is er momenteel onvoldoende bewijs voor positieve effecten van testosteron bij kinderen in de prepuberale leeftijd om testosteronbehandeling als onderdeel van klinische zorg aan te bieden.

7.2. Testosteronbehandeling bij adolescenten/volwassenen

7.2.1. Doel

Het doel van behandeling met testosteron vanaf de adolescentie adequate puberteitsontwikkeling, adequate seksuele rijping en het bevorderen van lichamelijke veranderingen zoals: meer spiermassa, minder vet, masculinisering van het beharingspatroon. Toch is het belangrijk om voorzichtig te zijn met de aanname dat iedere jongere testosterontherapie zou willen om er 'mannelijker' uit te zien⁶⁰.

Testosteron heeft invloed op de groei en botrijping. Tijdige behandeling van hypogonadisme kan mogelijk helpen de eindlengte iets te beperken (als deze zeer groot dreigt te worden) en hogere piekbotmassa te bereiken. 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.

Het is belangrijk om mensen goed te informeren over de mogelijke effecten van testosteronbehandeling. Veelvoorkomende effecten zijn acne, toename van spiermassa en kracht, meer baardgroei en lichaamsbehaarung, een verhoogd seksueel verlangen en veranderingen in emoties en stemming.

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, lipiden, 25(OH)D levels en boven de 40 jaar ter overweging PSA).

7.2.2. Overwegingen start testosteronbehandeling

Overweging start testosteronbehandeling bij adolescenten

Het beste tijdstip om met testosteronbehandeling te starten (aan het begin van, tijdens of na de puberteitsleeftijd), staat momenteel (inter)nationaal ter discussie en wordt vooralsnog per individu bepaald⁴⁸. Voordat gestart wordt met testosteronbehandeling vindt counseling plaats over fertiliteitsproblemen die geassocieerd zijn met Klinefelter syndroom en de mogelijkheden van fertiliteitsonderzoek en -preservatie (zie paragraaf over fertiliteit). Testosteron therapie kan focale spermatogenese onderdrukken. Dit is waarschijnlijk reversibel na staken van testosteron therapie.

Overwogen kan worden om vanaf de leeftijd van 10 a 11 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). Deze uitslagen kunnen helpen bij de besluitvorming rondom androgeenbehandeling⁹⁰. Het besluit tot behandeling met androgenen dient echter niet uitsluitend op basis van de laboratoriumuitslagen genomen te worden. Zo kan worden vervolgd of het testosteron adequaat stijgt tot uiteindelijk een waarde binnen de volwassen referentierange wordt bereikt. Als in de puberteit het serum testosteron bij herhaalde metingen vroeg in de ochtend onvoldoende oploopt dan is testosteronsuppletie zinvol. Bij laag-normale

testosteronwaarden kan het SHBG ook gemeten worden om zo het vrije testosteron te kunnen berekenen. Of testosteronsuppletie ook zinvol is als het serum testosteron nog binnen normaal is maar het LH wel verhoogd (bij ‘gecompenseerd hypogonadisme’) is onduidelijk^{6,48}. Naast de serum testosteronwaarde worden klinische symptomen en kenmerken meegewogen in het besluit testosteronsuppletie te starten.

Ongeveer 60% van de jongens met Klinefelter syndroom doorloopt een reguliere puberteit met serum testosteronwaarden binnen de referentiewaarden voor leeftijd en Tanner stadium⁶. Wel is er sprake van een verhoogd FSH vanaf de vroege/midden puberteit en vervolgens ook een verhoogd LH. In de late adolescentie of op volwassen leeftijd ontwikkelt zich doorgaans symptomatische hypogonadisme. Bij de beslissing om al dan niet te starten met testosteronsuppletie 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. Cross-sectionele studies laten een afname van lichaamsvet zien tijdens testosteronbehandeling⁴⁸. Het toepassen van shared decision making, waarbij zorgverlener en patiënt (en ouders) samen beslissen op basis van medische informatie én persoonlijke voorkeuren, is van belang om tot een passende behandelkeuze te komen⁶⁰.

Gebruikelijke testosteronspiegels zijn overigens moeilijk te geven in verband met verschil van normaalwaarden tussen verschillende assays. Normaalwaarden voor serum testosteron in kinderen zijn beschikbaar per Tannerstadium en deze verschillen per laboratorium.

Overweging start testosteron bij volwassenen

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 niet laag is, 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.

Soms wordt de noodzakelijk geachte behandeling met testosteron door de patiënt niet verdragen, bijvoorbeeld vanwege storend seksueel verlangen. 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.

7.2.3. Toedieningsvormen

In Nederland zijn momenteel 2 toedieningsvormen van testosteron beschikbaar: gels voor transdermale toediening (Androgel®, Testavan®, Tostran®) en intramusculaire injecties. De injecties worden opgedeeld in testosteronesters (Sustanon®) en testosteronundecanoaat (zoals Nebido®, Xiromed® en meerdere fabrikanten).

Testosterongel

Testosteron gel is een hydro-alcoholische gel. De gel is kleurloos. De gel wordt uitgesmeerd over een zo klein mogelijk oppervlak op schouders, onderbuik of binnenkant bovenbenen. De gel geeft

stabiele plasmaspiegels. Tevens is het een fijne optie voor mensen die een naald- en/of prikangst hebben.

Een overweging voor het kiezen van testosterongel is onder andere dat personen gemotiveerd moeten zijn om dagelijks gel te smeren. De geur van de gel en een zichtbaar of voelbaar residu op de huid is voor sommige mensen een bezwaar voor gebruik. De op de huid achtergebleven testosteron is binnen de eerste 6 uur na opsmeren bij intensief lichamelijk contact overdraagbaar op anderen en daardoor in potentie schadelijk voor andere personen^{91,92}. Hier kan rekening mee worden gehouden door het moment van smeren tactisch te kiezen en/of bedekkende kleding te dragen. Huidirritatie wordt gezien in ongeveer 5% van de gebruikers en kan verminderen door afwisseling van plek van opsmeren of switchen van gel.

Een dagelijkse dosis van 0,5 tot 5 gram gel (afhankelijk van merk gel) overeenkomend met een waarde 10-100 mg testosteron) leidt tot fysiologische plasma testosteron spiegels binnen enkele uren na toediening. Na enkele dagen wordt een stabiele plasmaspiegel bereikt⁹¹. Door de stabiele plasmaspiegels is controle van compliance en effectiviteit door middel van bloedafname goed mogelijk. Advies is om bloedafname te laten plaatsvinden 2-4 uur na het opsmeren van de testosterongel.

Testosteroninjecties

Een voordeel van testosteroninjecties is dat ze niet dagelijks hoeven te worden toegediend, waardoor gebruikers er minder vaak aan hoeven te denken. Een nadeel is echter dat het zetten van een injectie, met name bij testosteronundecanoaat, als pijnlijk kan worden ervaren. Ook kan de injectieplaats gedurende enige tijd na toediening gevoelig of pijnlijk blijven.

Het farmacokinetisch profiel van testosteronesters wordt gekenmerkt door hoge piekwaarden in de eerste dagen na de injectie en een terugkeer naar de uitgangswaarde na 14 tot 21 dagen^{93,94}. Personen kunnen de injectie zelf leren zetten in het bovenbeen. Voordeel is dat ze daardoor niet afhankelijk zijn van een zorgverlener. De sterke schommelingen in de testosteronspiegels worden door een aantal patiënten als onaangenaam ervaren.

Testosteronundecanoaat heeft een veel gelijkmatiger farmacokinetisch profiel en hoeft maar één maal per drie maanden (6-16 weken) te worden toegediend. Belangrijk is het injectieinterval individueel in te stellen zodat de testosteronspiegel niet steeds stijgt en daalt.

Testosteronundecanoaat wordt geïnjecteerd in de bilspier, waardoor men afhankelijk is van afspraken met een zorgverlener zoals huisarts. Dit kan als minder flexibel worden ervaren in vergelijking met zelf toe te dienen injecties of de gel. Testosteronundecanoaat wordt sinds 2022 volledig vergoed.

7.2.4. Doseringen testosterontherapie

Doseringen bij adolescenten

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 de testosteronesters of testosterongel. Onderstaand schema is een voorbeeld dat gebruikt zou kunnen worden voor

puberteitsinductie als leidraad kan dienen, maar bij jongens met Klinefelter syndroom hoeft de puberteit doorgaans niet van begin af aan te worden geïnduceerd.

Voorbeeld van een opstartschema testosteronesters intramusculaire injecties (Sustanon®)

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.

Voorbeeld van een opstartschema testosterongel

0-6 mnd	1 pompslag 10 mg dermaal
6-12 mnd	2 pompslagen 20 mg dermaal
12-18 mnd	3 pompslagen 30 mg dermaal
18-24 mnd	3 pompslagen 30 mg dermaal
24-30 mnd	4 pompslagen 40 mg dermaal
>30 mnd	4 pompslagen 40 mg dermaal

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.

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 zo nodig begeleiding te zijn voor klachten of veranderingen op psychologisch vlak.

Dosering bij volwassenen

Doseringen zijn overgenomen van Leidraad “Hypogonadisme bij de volwassen man” van de Werkgroep Gonadale Endocrinologie⁹⁵.

Testosterongel (Androgel®, Testavan®, Tostran®)

Dosering afhankelijk van gekozen preparaat: Androgel® 40,5mg, Testavan® 23mg, Tostran® 60 mg eenmaal daags.

Testosteronesters (Sustanon®)

250 mg Sustanon® per 2-3 weken.

Testosteronundecanoaat (zoals Nebido®, Xiromed® en meerdere fabrikanten)

1000 mg/4ml testosteronundecanoaat per 12 weken. Na starten kan een boosterinjectie na 6 weken zinvol zijn om sneller een stabiele normale testosteronwaarde te bereiken.

7.2.5. Bijwerkingen

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. Beleid en diagnostiek bij testosterongebruikers met acne is niet anders dan voor mensen zonder testosterongebruik. Advies is om de huisarts te verzoeken voor expertise en beleid, eventueel door middel van verwijzing dermatoloog in (perifeer) ziekenhuis in eigen regio.

Toename van de hematocriet wordt meestal gezien bij testosterongebruik. Met name in combinatie met roken kan dit leiden tot polycythemie en is dosisreductie noodzakelijk. Roken wordt om die reden afgeraden. Ook Obstructief Slaapapneu Syndroom (OSAS) kan van invloed zijn bij verhoogd hematocriet en dient uitgevraagd te worden. Bij personen met OSAS kan een verwijzing naar Slaapcentrum overwogen worden. Met name bij intramusculaire testosteron toediening kan verhoging van het hematocriet optreden. De aanbeveling is het toedieningsinterval te verlengen indien het hematocriet >0.54 bedraagt. Het wordt aanbevolen hematocriet controle plaats te laten vinden voor aanvang van de testosteronsuppletie, 3, 6 en 12 maanden na start van de behandeling en vervolgens jaarlijks. Zie ook de leidraad hypogonadisme bij de volwassen man, opgesteld door het klinische netwerk gonadale endocrinologie van de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie⁹⁵. Tevens is beleid bij verhoogd hematocriet voor testosterongebruikers te vinden in het artikel van Madsen et al.⁹⁶.

Onder fysiologische testosteronsuppletie bestaat de kans op groei van de prostaat waardoor deze het volume zal bereiken die de prostaat ook had als het lichaam zelf het testosteron kon aanmaken. Dit leidt ook tot een toename van de PSA-waarde. Wij gaan tegenwoordig er niet van uit dat toediening van testosteron invloed heeft op het ontstaan van prostaatkanker. Een niet-gediagnosticeerd prostaatcarcinoom kan door verhoging van de testosteronspiegel worden gestimuleerd. Plasklachten kunnen onder testosteronsuppletie verergeren. Bij mannen met Klinefelter syndroom is daarom het advies vanaf 40 jaar voorafgaande aan de testosteronbehandeling controle plaats te laten vinden van prostaat en mictie en ter overweging het PSA te bepalen, 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. Er zijn geen harde aanwijzingen dat testosterontoediening leidt tot een toename van het risico op hart- en vaatziekten.

Toediening van testosteron kan leiden tot een toename van het seksueel verlangen. Sommige jongens en mannen kunnen zich hierdoor overvallen voelen en moeite hebben om met deze gevoelens om te gaan. Het is daarom aan te raden om, indien nodig, te starten met een lagere dosering en het effect zorgvuldig te monitoren. Daarnaast kan het zinvol zijn om begeleiding door een psycholoog of seksuoloog te overwegen.

Exogene toediening van testosteron leidt tot daling van het LH en FSH. Door de daling van LH zal de endogene testosteronproductie verder dalen, wat ook negatief invloed op eventuele resterende focale spermatogenese heeft (zie Hoofdstuk Vruchtbaarheid).

7.2.6. 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 Testiculaire Sperma Extractie (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 32 mannen die 9 maanden tevoren testosteron suppletie stakten, ten opzichte van 87 patiënten die nooit met androgeensubstitutie werden behandeld (SRR 50,0% vs. 43,7%)⁹⁷. Deze conclusie werd bevestigd in een cohort van 31 mannen met Klinefelter syndroom die behandeling met testosteron therapie stakten voor de TESE, in vergelijking tot 80 mannen die nooit testosteron substitutie gebruikten⁹⁸.

Het wordt aanbevolen om de relatie tussen testosteronbehandeling en (in)fertiliteit te bespreken voor aanvang van de androgeensubstitutie. Semencryopreservatie indien mogelijk en zo nodig TESE (preventief of bij actieve kindervens) kan overwogen worden voor aanvang van de testosteronsuppletie. De patiënt en zo nodig zijn ouders/partner dienen geïnformeerd te worden over de noodzaak van staken van testosteronbehandeling gedurende minimaal 6 maanden voorafgaand aan TESE⁹⁹. Geruststelling is op ook op zijn plaats: klachten van hypogonadisme bij staken van testosteron therapie kunnen beperkt worden door goede begeleiding en eventueel kortdurend starten van clomifeen of LH analoog⁹⁹.

8. Vruchtbaarheid en seksualiteit

8.1. Testishistologie

Er zijn studies die aantonen dat foetaal testisparenchym histologisch afwijkend is bij individuen met Klinefelter syndroom, hoewel tegengestelde bevindingen beschreven werden in twee case reports¹⁰⁰⁻¹⁰². Testishistologie in 29 individuen met Klinefelter syndroom (variërend van foetale, kinder-, adolescente en volwassen leeftijd) wordt beschreven in een Deense studie¹⁰³. 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^{103,104}.

De oorzaak van het verlies van spermatogoniale stamcellen en 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, Sertoliceel dysfunctie of defecte spermatogoniale stamcelvernieuwing¹⁰⁵. Het tijdstip van geprogrammeerde spermatogoniale celdood correspondeert met de snelle toename van FSH tijdens de puberteit in jongens met Klinefelter syndroom. Het is ook mogelijk dat de heterogene testis histologie niet alleen bepaald wordt door olopende leeftijd, maar ook met mozaïcisme van spermatogonia, Sertoli en Leydig cellen in de testis¹⁰⁶.

8.2. Fertiliteit en ouderschap

Personen met Klinefelter hebben een verminderde vruchtbaarheid. De overwegingen en mogelijkheden betreft een kindwens kunnen variëren afhankelijk van leeftijd bij diagnose, wens van de persoon zelf en diens omgeving zoals ouders en partner.

In de DSD-life studie is gekeken naar het voorkomen en de mogelijkheden voor ouderschap. Hieruit bleek dat van de 212 mannen met Klinefelter twee (0.9%) een kind hadden zonder hulp van assisted reproductive technology (ART)¹⁰⁷. Tweeënveertig (21.3%) mannen had een kind met behulp van ART, waarvan 18.2% met sperma-donatie, 5.0% adoptie, 7.0% stiefkinderen/bonuskinderen. Daarnaast werd ook de kijk van personen op vruchtbaarheid meegenomen: 78,6% van de mannen geeft aan te weten geen biologische kinderen te kunnen krijgen, 2,0% denkt wel biologisch eigen kinderen te kunnen krijgen en 19,4% weet het niet. Het informeren van patiënten over de verminderde vruchtbaarheid en mogelijke ART is dus van belang.

8.3. Counseling

Vruchtbaarheidsanalyses, zoals semenanalyses en TESE, zijn procedures die een grote emotionele impact kunnen hebben, zeker wanneer deze op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld tijdens de puberteit, worden uitgevoerd. Zowel het ondergaan van de procedure zelf als het ontvangen van de uitslag kan ingrijpend zijn. Het is daarom van groot belang om uitgebreid stil te staan bij de mogelijke uitslagen en de consequenties van de vruchtbaarheidsanalyse.

Hierbij is het van belang dat personen zich goed beseffen wat het betekent als een uitslag negatief zou zijn. Kan een jongere van 16 jaar zich voorstellen wat het betekent om op deze leeftijd al te

weten dat biologische ouder worden waarschijnlijk niet mogelijk zal zijn? Mogelijk hebben deze uitslagen een grote invloed op de kwaliteit van leven en bijvoorbeeld het aangaan van relaties.

Omdat counseling bij personen met het Klinefelter syndroom zo belangrijk is, heeft het de voorkeur om mensen met Klinefelter syndroom te verwijzen naar een specialist met ervaring met Klinefelter en testiculaire sperma extractie, bij voorkeur in een academisch centrum met expertise op dit gebied. Hier kan de juiste begeleiding en counseling worden geboden, afgestemd op de individuele situatie en leeftijd van de patiënt. Dit advies is consensus based en opgesteld door de schrijfgroep, op basis van ervaring en expertise binnen het veld. Het doel is om volwassenen en jongeren (en hun ouders en/of partner) zo goed mogelijk te ondersteunen bij het maken van geïnformeerde keuzes rondom vruchtbaarheidsdiagnostiek en de mogelijke gevolgen daarvan.

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^{105,108}. Daarnaast kan het fenotype van het individu met Klinefelter syndroom meewegen in de overweging of actieve kinderwens en ouderschap in de toekomst een rol zal spelen die de psychische belasting van semenanalyse en confrontatie met azoospermie 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 en vertrouwde 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 azoospermie en Klinefelter syndroom kan worden uitgevoerd.

8.4. Semencryopreservatie

Bij een klein deel (7%) van de mannen met Klinefelter syndroom kunnen enige spermatozoa in het semen gevonden worden⁶. In dat geval is semencryopreservatie de eerste keuze voor fertiliteitspreservatie. In de klinische praktijk blijft semencryopreservatie bij niet-mozaïek Klinefelter Syndroom zelden mogelijk. Bij mannen met een mozaïek Klinefelter kan in de adolescentie en op volwassen leeftijd oligozoospermie voorkomen. De laatste jaren is gebleken dat bij rond 45% van de mannen met niet mozaïek Klinefelter syndroom en een azoospermie, succesvol testiculaire zaadcellen kunnen worden verkregen door middel van een chirurgische ingreep, TESE⁹⁰. Deze testiculaire zaadcellen kunnen preventief worden gecryopreserveerd, om in de toekomst gebruikt te worden voor geassisteerde voortplanting door middel van intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI).

8.5. TESE (Testiculaire Sperma Extractie)

Bij een azoospermie counselt de uroloog-androloog de man of jongen (en zijn ouders en/of partner) 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, bij de wens om vroegtijdig een TESE op jongere leeftijd te bespreken.⁹

De 6 Nederlandse voortplantingscentra waar TESE wordt verricht (Amsterdam UMC, Erasmus MC, ETZ Tilburg, UMCG Groningen, Utrecht UMC, Radboud UMC) bespreken jaarlijks de sperm retrieval rates (SRR) en uitkomsten van TESE-ICSI. De internationaal gepubliceerde SRR bij mannen met Klinefelter syndroom van 44% komt overeen met Nederlandse data¹⁰⁹. Longitudinale follow up data uit Brussel laten zien dat de cumulatieve geboorte bij mannen met Klinefelter syndroom die TESE ondergingen 36% is. In praktijk krijgt 10% van de mannen met Klinefelter Syndroom die TESE en TESE-ICSI opstarten een biologisch eigen kind¹¹⁰.

Voor een TESE-ICSI behandeling kan theoretisch 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-ICSI¹¹¹. In de praktijk wordt in verband met de logistiek van vruchtbaarheidsbehandelingen en onnodige behandeling van de vrouw indien geen testiculaire zaadcellen worden gevonden, in voortplantingscentra in Nederland gebruik 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 typisch 46,XY karyogram. De kans op een numeriek chromosoomafwijking ligt rond de 1%, net als bij andere TESE kandidaten¹¹².

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” in de adolescentie of op jongvolwassen leeftijd waarbij er bij sommige individuen nog voldoende focale spermatogenese is om semen cryopreservatie uit het ejaculaat te verrichten. Door voortschrijden van tubulaire degeneratie, en Sertoliceldysfunctie bij oplopen van de leeftijd en spermatogonia-verlies zou de spermatogenese kunnen afnemen met azoöspermie tot gevolg. Anderzijds kan focale spermatogenese bij Klinefelter syndroom verklaard worden door mozaïcisme in de spermatogonia en Sertolicellen of incidentele mitotische verandering van 47,XXY spermatogonia naar 46,XY spermatogonia¹⁰⁶. Testiculair mozaïcisme lijkt prepuberaal aanwezig in spermatogonia, terwijl Sertoli cellen pubertaal het extra X chromosoom kunnen verliezen¹¹³. Over mozaïcisme in Leydig en peritubulaire myoide cellen is nog weinig bekend.

Over het verband tussen leeftijd van personen met Klinefelter syndroom en de succesrate van de TESE zijn wisselende resultaten beschreven. Een studie van Renault et al. liet zien dat de sperm retrieval rate (SRR) van TESE niet significant hoger was bij adolescenten met niet-mozaïek Klinefelter syndroom (15-22 jaar) in vergelijking met personen in de leeftijd van 23-43 jaar⁹⁷. Echter, een review van dezelfde auteurs vond wel een negatieve impact op SRR bij een leeftijd boven de 35 jaar¹¹⁴. Daarnaast bleek uit dezelfde review dat het aanbieden van TESE vóór de leeftijd van 16 jaar een slechtere prognose gaf, meestal als gevolg van onvoldoende rijping van de resterende geslachtscellen. Dat een TESE minder succesvol is op jonge leeftijd, wordt ook ondersteund door het onderzoek van Rohayem et al.¹¹⁵. Zij vonden zaadcellen bij 10 % van de adolescenten van 13-14 jaar. Echter vonden zij wel ook een verschil tussen adolescenten (15-19 jaar) en volwassenen. Het percentage waarin zaadcellen werden gevonden was 45% en 31% respectievelijk.

Mogelijk verklaart mozaïcisme waarom TESE succesvol kan worden ingezet op volwassen leeftijd en lijkt succes onafhankelijk van voorgaande testosteron suppletie¹⁰⁶. Een recente systematische review en meta-analyse van 2815 personen met Klinefelter syndroom uit 2025 concludeert dat er geen significant verschil is in SRR tussen adolescenten en volwassenen. De analyse suggereerde een

potentiële afname in SRR na 40 jaar¹¹⁶. De uroloog-andrologen betrokken bij deze leidraad adviseren dat de fertiliteit preservatie discussie gevoerd moet worden tijdens adolescentie, maar TESE niet uit te voeren onder 18 jaar. Bovendien kan TESE worden uitgesteld tot in volwassenheid.

Er is conflicterende informatie over of gonadotrofinen en testosteron waarden een voorspelling kunnen geven voor de aanwezigheid van zaadcellen in het ejaculaat of een testisbipt. Sommige studies vonden geen verband^{97,117}. Dit wordt weerlegd door een studie van Rohayem et al., en deze studie is ook opgenomen in de European Academy of Andrology Guidelines on Klinefelter Syndrome^{1,115}. Zij vonden bij adolescenten met een LH-waarde $\leq 17,5$ U/L en een testosteronwaarde $\geq 7,5$ nmol/L het hoogste slagingspercentage (54%) van TESE. Dit daalde tot 44% bij hogere LH-waarden. Bij adolescenten met een lage testosteronwaarde ($< 7,5$ nmol/L) werden, ongeacht de LH-waarde, geen spermatozoa verkregen. Bij volwassenen met testosteronwaarden $\geq 7,5$ nmol/L en LH-waarden $\leq 17,5$ U/L was het slagingspercentage 51%, maar dit daalde tot 19% bij hogere LH-waarden. Wanneer testosteron onder de drempelwaarde lag, was het slagingspercentage 17%. In de studie van Rohayem et al. werd geen verband gevonden tussen testiculaire volumes, serumwaarden van FSH, inhibine B, AMH, estradiol en het succes van TESE¹¹⁵. Dit komt niet overeen met de studie van Renault et al.: zij vonden hogere AMH en inhibine B waarden in personen met een succesvolle TESE⁹⁷.

8.6. Seksualiteit

Seksualiteit en intimiteit zijn voor ieder mens uniek en persoonlijk. De beleving ervan wordt beïnvloed door lichamelijke, psychische en sociale factoren. Voor mensen met het Klinefelter syndroom kunnen er specifieke uitdagingen zijn op het gebied van seksualiteit. Het onderwerp seksualiteit kan gevoelig liggen, maar kan ook een onderdeel zijn van het welzijn en de kwaliteit van leven. Het is goed om te beseffen dat er grote verschillen bestaan in hoe mensen hun seksualiteit beleven en uiten. Door een veilige en respectvolle omgeving te bieden, kunnen behandelaren bijdragen aan het bespreekbaar maken van seksualiteit en het ondersteunen van cliënten bij hun vragen en zorgen.

Bij jongens en mannen met het Klinefelter syndroom kunnen er vragen ontstaan over de penislengte, bijvoorbeeld of deze afwijkt van het gemiddelde. Soms maken zij zich zorgen over de gestrekte penislengte (SPL) en vragen zij zich af of er sprake is van een micropenis. Uit ervaring blijkt echter dat de prevalentie van een micropenis bij volwassenen met Klinefelter syndroom niet verhoogd is. Het meten van de SPL kan helpen om deze zorgen te objectiveren en de patiënt gerust te stellen. Het is belangrijk om deze vragen serieus te nemen en waar nodig uitleg en geruststelling te bieden.

Van mannen met hypogonadisme is bekend dat zij meer last kunnen hebben van onder andere verminderd seksueel verlangen verminderde spontane erecties¹¹⁸. In vergelijking met mannen zonder Klinefelter syndroom lijken mannen met Klinefelter syndroom over het algemeen een vergelijkbaar aantal seksuele partners te hebben en een vergelijkbare frequentie van seksueel contact¹¹⁹. Mannen met Klinefelter syndroom kunnen wel onzekerder zijn op seksueel vlak, meer erectiestoornissen ervaren, moeilijker een orgasme bereiken, lagere tevredenheid hebben over seksueel contact, evenals vertraagde ejaculatie en pijn in de testikels hebben. Echter, is er veel heterogeniteit binnen de groep. Prevalentie van erectiele dysfunctie wordt geschat op 28% (95% BI 19-36) en verminderd seksueel verlangen op 51% (95% BI 36-66)¹²⁰. Naast hypogonadisme als verklaring voor verminderde seksuele functie, kunnen ook somatische comorbiditeiten die vaker voorkomen bij Klinefelter syndroom, zoals cardiovasculaire ziekten, metabool syndroom, obesitas en diabetes, van invloed zijn op bijvoorbeeld erectiele functie^{119,121}. Bovendien zijn psychosociale

aspecten van invloed op seksuele tevredenheid. Subfertiliteit kan een negatieve impact hebben op mentaal welzijn en daarbij op seksuele functie^{122,123}. Testosteronsuppletie zou een positief effect kunnen hebben op met name seksueel verlangen en mogelijk minder op erectiele functie^{118,120}. Een verwijzing naar een seksuoloog kan overwogen worden bij aanhoudende klachten of wanneer seksuele problemen leiden tot spanningen in relaties of verminderd psychisch welzijn. Een multidisciplinaire aanpak, waarbij zowel medische als psychosociale factoren worden meegenomen, kan bijdragen aan een betere seksuele gezondheid en kwaliteit van leven voor mannen met het Klinefelter syndroom.

9. Multidisciplinaire zorg

De overgang van jeugd- naar volwassenenzorg vormt voor veel jongeren met Klinefelter syndroom een kwetsbare fase in hun medische - en psychosociale ontwikkeling. Deze overgang gaat niet alleen gepaard met veranderingen in het zorgsysteem, maar ook met verschuivende verwachtingen ten aanzien van autonomie, participatie en zelfregie. Niet alle jongeren zijn voldoende voorbereid op deze nieuwe rol. Ouders maken zich zorgen en professionals merken dat hun samenwerking en afstemming voor verbetering vatbaar is. In de literatuur wordt deze overgang herhaaldelijk beschreven als een periode met verhoogd risico op zorguitval en verergering van bestaande problematiek.

De transitie bij jongeren met Klinefelter syndroom is complex vanwege de combinatie van endocrinologische- en reproductieve aspecten, cognitieve en sociaal emotionele kwetsbaarheden en een verhoogd risico op metabole aandoeningen. Een multidisciplinaire aanpak van het transitietraject wordt daarom beschouwd als een essentieel organisatorisch en inhoudelijk kader om continuïteit, veiligheid en passende zorg te waarborgen. In 2022 is de Kwaliteitsstandaard Transitiezorg gepubliceerd. De implementatie hiervan is in volle gang in diverse academische centra.

10. 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"> • Niet scrotale testes • Laat behalen van motorische mijlpalen • Spraak/taalachterstand • Leerproblemen • Gedragsproblemen zoals sociale problematiek (verlegenheid, sociale angst), autisme, ADHD • Stagnerende puberteit • Eunuchoid habitus, gynaecomastie, kleine testikels • Azoöspermie • 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.
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, Nederlandse Klinefelter Vereniging, website cyberpoli, en website TRIXY).
0-1 jaar	<ul style="list-style-type: none"> • Bij achterstand in de motorische ontwikkeling op de zuigelingenleeftijd is verwijzing naar een kinderfysiotherapeut geïndiceerd. • 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 motorische, spraak-taalproblematiek en sociale ontwikkeling te volgen en te ondersteunen, al dan niet in een speciale setting (MKD), is van groot belang voor de latere schoolse en sociale vaardigheden en voor het zelfvertrouwen. Derhalve vanaf 1 jaar goede monitoring van de psycho-motore, spraak taal en sociale ontwikkeling. • 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

	<p>problematiek is een (neuro)psychologisch onderzoek geïndiceerd om de aanpak thuis en op school verder vorm te geven.</p>
4-12 jaar	<ul style="list-style-type: none"> • De basisschool moet in feitelijke zin ingelicht zijn over het risico op leerproblemen (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 het risico op 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 10-11 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 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 en begeleiding 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

	<ol style="list-style-type: none"> 2. lichamelijk onderzoek: m.n. gewicht, bloeddruk en middelomtrek 3. laboratoriumonderzoek: testosteronspiegel, hematocriet, glucose of HbA1c en lipiden, 25(OH)D levels en boven de 40 jaar ter overweging 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. 3. indien de testosteronspiegel zeer laag is dient altijd een behandeling te worden geadviseerd ter preventie van osteoporose. <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 seksueel verlangen 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 6 maanden staken van androgeensubstitutie voorafgaand aan TESE. Overwogen kan worden fertiliteitspreservatie te verrichten voorafgaand aan testosteronsuppletie 4. roken wordt afgeraden 5. Indien geen behandeling met testosteron plaatsvindt wordt elke 5 jaar controle van de botmineraaldichtheid met een DXA scan aanbevolen. 6. Indien bij aanvang van de behandeling sprake was van een verlaagde botmineraaldichtheid wordt een controlemeting geadviseerd na 3-5 jaar behandeling. 7. Bij een normale of genormaliseerde botmineraaldichtheid 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. • Het is van groot belang om uitgebreid stil te staan bij de mogelijke uitlagen en de consequenties van de vruchtbaarheidsanalyse.
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	<p>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 consultatie te vragen. De psychologische hulp zal gericht zijn op het inventariseren van de aard van</p>

	<p>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>
--	---

11. Patiëntvereniging

Het is aan te bevelen om personen met het Syndroom van Klinefelter, evenals hun ouders, partners en andere betrokkenen, te wijzen op het bestaan en de mogelijkheden van de Nederlandse Klinefelter Vereniging. De vereniging biedt informatie, contact met ervaringsgenoten en ondersteuning, wat kan bijdragen aan een betere kwaliteit van leven en het gevoel van erkenning en begrip. Meer informatie is te vinden op de website van de vereniging:

<https://klinefelter.nl/nederlandse-klinefelter-vereniging/>.

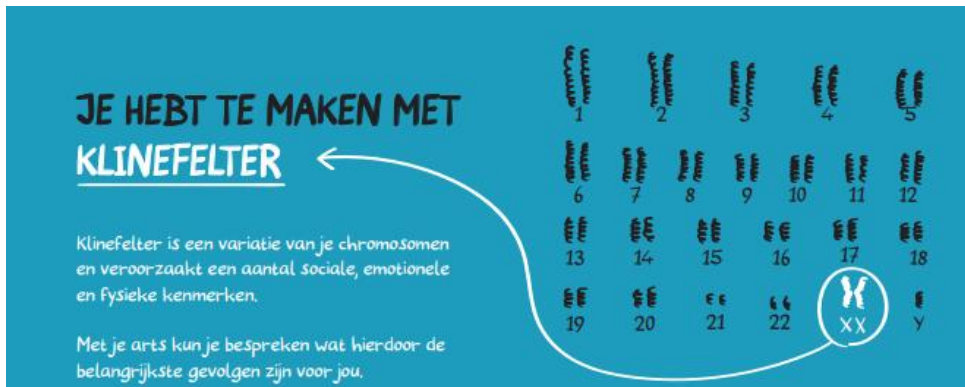


Nederlandse Klinefelter Vereniging

12. Media

Gesprekstool

De Nederlandse Klinefelter Vereniging heeft een gesprekstool ontwikkeld met hulp van het Agis Innovatiefonds. Deze kan worden gebruikt ter ondersteuning in het gesprek over Klinefelter. De gesprekstool is te vinden via: <https://klinefelter.nl/gesprekstool-klinefelter/>.



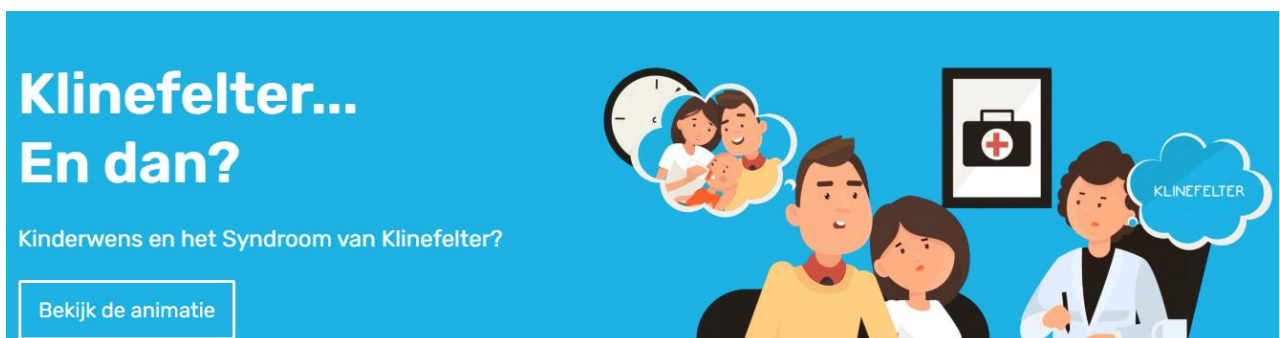
Cyberpoli website

De Cyberpoli website staan uitleg en filmpjes over zowel de diagnose, kenmerken, als de behandeling. De informatie is opgesteld door medisch deskundigen en ervaringsdeskundigen. Meer informatie is te vinden via: <https://www.cyberpoli.nl/klinefelter/>.



'Klinefelter, en dan?'

Dit project ondersteunt personen die tijdens een vruchtbaarheidsonderzoek geconfronteerd worden met de diagnose Klinefelter syndroom. De animatie is te vinden via: <https://klinefelter-en-dan.nl/>.



Brochure TRIXY

TRIXY is een expertisecentrum, waar klinici en wetenschappers samen werken in de zorg voor kinderen met X en Y chromosoom trisomieën. De brochure over Klinefelter Syndroom is te vinden via: <https://www.universiteitleiden.nl/binaries/content/assets/customsites/trixy-expertisecentrum/informatie-over-xy-volwassenen-.pdf>

De algemene website van TRIXY: <https://www.trixyexpertisecentrum.nl/>



13. Referenties

1. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. Jan 2021;9(1):145-167. doi:10.1111/andr.12909
2. Berglund A, Chang S, Lind-Holst M, Stochholm K, Gravholt CH. The epidemiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Jul 2025;39(4):102002. doi:10.1016/j.beem.2025.102002
3. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. Feb 2003;88(2):622-6. doi:10.1210/jc.2002-021491
4. Chang S, Skakkebaek A, Trolle C, et al. Anthropometry in Klinefelter syndrome-- multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 2015;100(3):E508-17. doi:10.1210/jc.2014-2834
5. Skakkebaek A, Bojesen A, Kristensen MK, et al. Neuropsychology and brain morphology in Klinefelter syndrome - the impact of genetics. *Andrology*. Jul 2014;2(4):632-40. doi:10.1111/j.2047-2927.2014.00229.x
6. Zitzmann M, Rohayem J. Gonadal dysfunction and beyond: Clinical challenges in children, adolescents, and adults with 47,XXY Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. Jun 2020;184(2):302-312. doi:10.1002/ajmg.c.31786
7. Simpson JL, de la Cruz F, Swerdloff RS, et al. Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med*. Nov-Dec 2003;5(6):460-8. doi:10.1097/01.gim.0000095626.54201.d0
8. Tartaglia N, Ayari N, Howell S, D'Epagnier C, Zeitler P. 48,XXYY, 48,XXXY and 49,XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. Jun 2011;100(6):851-60. doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02235.x
9. Giltay JC, Maiburg MC. Klinefelter syndrome: clinical and molecular aspects. *Expert Rev Mol Diagn*. Sep 2010;10(6):765-76. doi:10.1586/erm.10.63
10. Zinn AR, Ramos P, Elder FF, Kowal K, Samango-Sprouse C, Ross JL. Androgen receptor CAGn repeat length influences phenotype of 47,XXY (Klinefelter) syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Sep 2005;90(9):5041-6. doi:10.1210/jc.2005-0432
11. Zitzmann M, Bongers R, Werler S, et al. Gene expression patterns in relation to the clinical phenotype in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 2015;100(3):E518-23. doi:10.1210/jc.2014-2780
12. Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. 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*. Dec 2004;89(12):6208-17. doi:10.1210/jc.2004-1424
13. Stemkens D, Roza T, Verrij L, et al. 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*. Jul 2006;70(1):43-8. doi:10.1111/j.1399-0004.2006.00635.x
14. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid WeS. Pre- en neonatale screeningen (PNS): Wat is de NIPT? 2026. <https://www.pns.nl/professionals/nipt-seo/nipt/wat-is-het>
15. 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(4):284-94. doi:10.1002/ddrr.83
16. Geschwind DH, Boone KB, Miller BL, Swerdloff RS. Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2000;6(2):107-16. doi:10.1002/1098-2779(2000)6:2<107::AID-MRDD4>3.0.CO;2-2
17. Ratcliffe S. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child*. Feb 1999;80(2):192-5. doi:10.1136/adc.80.2.192
18. Fjermestad KW, Huster R, Thunberg C, Stokke S, Gravholt CH, Solbakk AK. Neuropsychological functions, sleep, and mental health in adults with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. Jun 2020;184(2):482-492. doi:10.1002/ajmg.c.31797
19. Huster RJ, Thunberg C, Solbakk AK, Gravholt CH, Fjermestad K. Inhibitory deficits in Klinefelter syndrome are secondary to deficits in the auditory and motor domain. *Neuroimage Clin*. 2024;44:103674. doi:10.1016/j.nicl.2024.103674

20. Urbanus E, Swaab H, Tartaglia N, Boada R, van Rijn S. A cross-sectional study of early language abilities in children with sex chromosome trisomy (XXY, XXX, XYY) aged 1-6 years. *Child Neuropsychol*. Feb 2022;28(2):171-196. doi:10.1080/09297049.2021.1960959
21. Urbanus E, Swaab H, Tartaglia N, Stumpel C, van Rijn S. Structural and pragmatic language in young children with sex chromosome trisomy (XXX, XXY, XYY): Predictive value for neurobehavioral problems one year later. *Clin Neuropsychol*. Apr 2023;37(3):650-675. doi:10.1080/13854046.2022.2067078
22. Zampini L, Provera A, Zanchi P, et al. The Impact of an Extra Chromosome on Language: Developmental Language Disorder in Sex Chromosome Trisomies. *J Speech Lang Hear Res*. Jul 8 2025;68(7):3226-3238. doi:10.1044/2025_JSLHR-24-00808
23. Ross JL, Zeger MP, Kushner H, Zinn AR, Roeltgen DP. An extra X or Y chromosome: contrasting the cognitive and motor phenotypes in childhood in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Dev Disabil Res Rev*. 2009;15(4):309-17. doi:10.1002/ddrr.85
24. Rovet J, Netley C, Keenan M, Bailey J, Stewart D. The psychoeducational profile of boys with Klinefelter syndrome. *J Learn Disabil*. Mar 1996;29(2):180-96. doi:10.1177/002221949602900208
25. Skakkebaek A, Wallentin M, Gravholt CH. Neuropsychology and socioeconomic aspects of Klinefelter syndrome: new developments. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. Jun 2015;22(3):209-16. doi:10.1097/MED.000000000000157
26. Geschwind DH, Gregg J, Boone K, et al. 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*. 1998;23(3):215-29. doi:10.1002/(SICI)1520-6408(1998)23:3<215::AID-DVG7>3.0.CO;2-X
27. Janusz J, Harrison C, Boada C, et al. Executive function in XXY: Comparison of performance-based measures and rating scales. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. Jun 2020;184(2):469-481. doi:10.1002/ajmg.c.31804
28. van Rijn S, Swaab H. Executive dysfunction and the relation with behavioral problems in children with 47,XXY and 47,XXX. *Genes Brain and Behavior*. Feb 2015;14(2):200-208. doi:10.1111/gbb.12203
29. Kuiper K, Swaab H, Tartaglia N, van Rijn S. Early developmental impact of sex chromosome trisomies on attention deficit-hyperactivity disorder symptomology in young children. *Am J Med Genet A*. Dec 2021;185(12):3664-3674. doi:10.1002/ajmg.a.62418
30. Martin F, Swaab H, Bierman M, van Rijn S. Effectiveness of social management training on executive functions in males with Klinefelter syndrome (47, XXY). *Appl Neuropsychol Adult*. Sep-Oct 2025;32(5):1291-1299. doi:10.1080/23279095.2023.2262659
31. van Rijn S, Swaab H. Emotion regulation in adults with Klinefelter syndrome (47,XXY): Neurocognitive underpinnings and associations with mental health problems. *J Clin Psychol*. Jan 2020;76(1):228-238. doi:10.1002/jclp.22871
32. van Rijn S, Swaab H, Aleman A, Kahn RS. X Chromosomal effects on social cognitive processing and emotion regulation: A study with Klinefelter men (47,XXY). *Schizophr Res*. Jun 2006;84(2-3):194-203. doi:10.1016/j.schres.2006.02.020
33. Bouw N, Swaab H, van Rijn S. Early Preventive Intervention for Young Children With Sex Chromosome Trisomies (XXX, XXY, XYY): Supporting Social Cognitive Development Using a Neurocognitive Training Program Targeting Facial Emotion Understanding. *Front Psychiatry*. 2022;13:807793. doi:10.3389/fpsy.2022.807793
34. Bouw N, Swaab H, Tartaglia N, Jansen AC, van Rijn S. Early impact of X- and Y-chromosome variations (XXX, XXY, XYY) on social communication and social emotional development in 1-2-year-old children. *Am J Med Genet A*. Jul 2022;188(7):1943-1953. doi:10.1002/ajmg.a.62720
35. van Rijn S, Swaab H, Aleman A, Kahn RS. Social behavior and autism traits in a sex chromosomal disorder: Klinefelter (47XXY) syndrome. *J Autism Dev Disord*. Oct 2008;38(9):1634-41. doi:10.1007/s10803-008-0542-1
36. van Rijn S, Stockmann L, Borghgraef M, et al. 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*. Feb 2014;44(2):310-20. doi:10.1007/s10803-013-1860-5
37. van Rijn S. A review of neurocognitive functioning and risk for psychopathology in sex chromosome trisomy (47,XXY, 47,XXX, 47, XYY). *Curr Opin Psychiatry*. Mar 2019;32(2):79-84. doi:10.1097/YCO.0000000000000471
38. Bouw N, Swaab H, Tartaglia N, Cordeiro L, van Rijn S. Early Social Behavior in Young Children with Sex Chromosome Trisomies (XXX, XXY, XYY): Profiles of Observed Social Interactions and Social

- Impairments Associated with Autism Spectrum Disorder (ASD). *J Autism Dev Disord*. Aug 2023;53(8):3194-3207. doi:10.1007/s10803-022-05553-8
39. Bouw N, Swaab H, Tartaglia N, Wilson RL, Van der Velde K, van Rijn S. Early symptoms of autism spectrum disorder (ASD) in 1-8 year old children with sex chromosome trisomies (XXX, XXY, XYY), and the predictive value of joint attention. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. Nov 2023;32(11):2323-2334. doi:10.1007/s00787-022-02070-y
 40. Wilson R, Bothwell S, Takamatsu SK, et al. Social communication skills profile in infants with sex chromosome trisomy at 12 months of age. *Infant Behav Dev*. Jun 2025;79:102061. doi:10.1016/j.infbeh.2025.102061
 41. Zamboni L, Fusina F, Casari R, et al. Klinefelter syndrome and ADHD: a short systematic review. *Front Psychiatry*. 2025;16:1585259. doi:10.3389/fpsyt.2025.1585259
 42. Nielsen J. Follow-up of 25 unselected children with sex chromosome abnormalities to age 12. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1990;26(4):201-7.
 43. Akslaede L, Davis SM, Ross JL, Juul A. Minipuberty in Klinefelter syndrome: current status and future directions. Wiley Online Library; 2020:320-326.
 44. Davis SM, Howell S, Janusz J, et al. Testosterone Effects on Short-term Physical, Hormonal, and Neurodevelopmental Outcomes (TESTO) in Infants With 47, XXY. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2025:dgaf217.
 45. Ross JL, Roeltgen DP, Stefanatos G, et al. Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet A*. Mar 15 2008;146A(6):708-19. doi:10.1002/ajmg.a.32232
 46. Martin S, Cordeiro L, Richardson P, Davis S, Tartaglia N. The Association of Motor Skills and Adaptive Functioning in XXY/Klinefelter and XYY Syndromes. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2019;39(4):446-459. doi:10.1080/01942638.2018.1541040
 47. Verri A, Cremante A, Clerici F, Destefani V, Radicioni A. Klinefelter's syndrome and psychoneurologic function. *Mol Hum Reprod*. Jun 2010;16(6):425-33. doi:10.1093/molehr/gaq018
 48. Chang S, Skakkebaek A, Davis SM, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome and the effect of testosterone treatment. Wiley Online Library; 2020:344-355.
 49. Bardsley MZ, Falkner B, Kowal K, Ross JL. Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. Jun 2011;100(6):866-70. doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02161.x
 50. Davis SM, DeKlotz S, Nadeau KJ, Kelsey MM, Zeitler PS, Tartaglia NR. High prevalence of cardiometabolic risk features in adolescents with 47, XXY/Klinefelter syndrome. Wiley Online Library; 2020:327-333.
 51. Li L, Gong C. Central precocious puberty as a prelude of gonad dysplasia. *Pediatr Investig*. Mar 2019;3(1):50-54. doi:10.1002/ped4.12118
 52. Lizarazo AH, McLoughlin M, Vogiatzi MG. Endocrine aspects of Klinefelter syndrome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2019;26(1):60-65.
 53. Tanner M, Miettinen PJ, Hero M, Toppari J, Raivio T. Onset and progression of puberty in Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Mar 2022;96(3):363-370. doi:10.1111/cen.14588
 54. Blaschke RJ, Rappold G. The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev*. Jun 2006;16(3):233-9. doi:10.1016/j.gde.2006.04.004
 55. Kanaka-Gantenbein C, Kitsiou S, Mavrou A, et al. 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*. 2004;61(5):205-10. doi:10.1159/000076532
 56. Wikstrom AM, Painter JN, Raivio T, Aittomaki K, Dunkel L. Genetic features of the X chromosome affect pubertal development and testicular degeneration in adolescent boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jul 2006;65(1):92-7. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02554.x
 57. Fisher AD, Castellini G, Casale H, et al. Hypersexuality, paraphilic behaviors, and gender dysphoria in individuals with Klinefelter's syndrome. *The Journal of Sexual Medicine*. 2015;12(12):2413-2424.
 58. Kreukels BPC, Köhler B, Nordenström A, et al. Gender dysphoria and gender change in disorders of sex development/intersex conditions: results from the dsd-LIFE study. *The Journal of Sexual Medicine*. 2018;15(5):777-785.
 59. Liang B, Cheung AS, Nolan BJ. Clinical features and prevalence of Klinefelter syndrome in transgender individuals: A systematic review. *Clinical endocrinology*. 2022;97(1):3-12.

60. Harkin C, Elander J. A qualitative exploration of experiences of gender identity and gender questioning among adults with Klinefelter syndrome/XXY. *Journal of Genetic Counseling*. 2025;34(2):e1952.
61. Richtlijndatabase. Kwaliteitsstandaard Transgenderzorg-Somatisch. 2018;
62. Transgenderzorg A. Kwaliteitsstandaard psychische transgenderzorg. *Amsterdam: Alliantie Transgenderzorg*. 2017;
63. Lucas-Herald AK, Aksglaede L, Caspersen ID, Ahmed SF, Carlomagno F, Isidori AM. New Horizons in Klinefelter Syndrome: Current Evidence, Gaps, and Research Priorities. *Endocr Rev*. Jul 15 2025;46(4):447-478. doi:10.1210/edrev/bnaf005
64. Aksglaede L, Andersson AM, Jorgensen N, et al. Primary testicular failure in Klinefelter's syndrome: the use of bivariate luteinizing hormone-testosterone reference charts. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Feb 2007;66(2):276-81. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02722.x
65. Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH, Robinson A, Faiman C, Winter JS. Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. *Pediatr Res*. Jan 1985;19(1):82-6. doi:10.1203/00006450-198501000-00022
66. Bird RJ, Hurren BJ. Anatomical and clinical aspects of Klinefelter's syndrome. *Clinical Anatomy*. 2016;29(5):606-619.
67. Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, Fedder J, Moore P, Skakkebaek A. Klinefelter syndrome: integrating genetics, neuropsychology, and endocrinology. *Endocrine Reviews*. 2018;39(4):389-423.
68. Giambersio E, Barile V, Giambersio AM. Klinefelter's syndrome and taurodontism. *Archivio Italiano Di Urologia e Andrologia*. 2019;91(2)
69. Bojesen A, Juul S, Birkebaek N, Gravholt CH. Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Aug 2004;89(8):3830-4. doi:10.1210/jc.2004-0777
70. Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes care*. 2006;29(7):1591-1598.
71. Ishikawa T, Yamaguchi K, Kondo Y, Takenaka A, Fujisawa M. Metabolic syndrome in men with Klinefelter's syndrome. *Urology*. Jun 2008;71(6):1109-13. doi:10.1016/j.urology.2008.01.051
72. Lowdell CP, Murray-Lyon IM. Reversal of liver damage due to long term methyltestosterone and safety of non-17 alpha-alkylated androgens. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Sep 7 1985;291(6496):637. doi:10.1136/bmj.291.6496.637
73. Rotondi M, Coperchini F, Renzullo A, et al. High circulating levels of CCL2 in patients with Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Mar 2014;80(3):465-7. doi:10.1111/cen.12245
74. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA, et al. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet*. Mar 2001;65(Pt 2):177-88. doi:10.1017/S0003480001008569
75. Swerdlow AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, Wright AF, Jacobs PA, United Kingdom Clinical Cytogenetics G. Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. Dec 2005;90(12):6516-22. doi:10.1210/jc.2005-1077
76. Stagi S, Di Tommaso M, Manoni C, et al. Bone mineral status in children and adolescents with Klinefelter syndrome. *International journal of endocrinology*. 2016;2016(1):3032759.
77. van Volksgezondheid M, en Sport W. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D-Advies-Gezondheidsraad. 2012;
78. Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. Jun 2011;100(6):814-8. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.02131.x
79. Ridder LO, Berglund A, Stockholm K, Chang S, Gravholt CH. Morbidity, mortality, and socioeconomics in Klinefelter syndrome and 47, XYY syndrome: a comparative review. *Endocrine Connections*. 2023;12(5)
80. Aguirre D, Nieto K, Lazos M, et al. Extragonadal germ cell tumors are often associated with Klinefelter syndrome. *Hum Pathol*. Apr 2006;37(4):477-80. doi:10.1016/j.humpath.2006.01.029
81. Hasle H, Jacobsen BB, Asschenfeldt P, Andersen K. Mediastinal germ cell tumour associated with Klinefelter syndrome: a report of case and review of the literature. *European journal of pediatrics*. 1992;151(10):735-739.
82. Hasle H, Mellemegaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *British journal of cancer*. 1995;71(2):416-420.
83. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, Group UKCC. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst*. Aug 17 2005;97(16):1204-10. doi:10.1093/jnci/dji240
84. Volkl TM, Langer T, Aigner T, et al. Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumors. *Am J Med Genet A*. Mar 1 2006;140(5):471-81. doi:10.1002/ajmg.a.31103

85. Ross JL, Samango-Sprouse C, Lahlou N, Kowal K, Elder FF, Zinn A. Early androgen deficiency in infants and young boys with 47,XXY Klinefelter syndrome. *Horm Res*. 2005;64(1):39-45. doi:10.1159/000087313
86. Van Der Straaten S, Springer A, Zecic A, et al. The external genitalia score (EGS): a European multicenter validation study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(3):e222-e230.
87. Mason KA, Schoelwer MJ, Rogol AD. Androgens during infancy, childhood, and adolescence: physiology and use in clinical practice. *Endocrine Reviews*. 2020;41(3):bnaa003.
88. Bin-Abbas B, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size why sex reversal is not indicated. *J Pediatr*. May 1999;134(5):579-83. doi:10.1016/s0022-3476(99)70244-1
89. Charmandari E, Dattani MT, Perry LA, Hindmarsh PC, Brook CG. Kinetics and effect of percutaneous administration of dihydrotestosterone in children. *Horm Res*. 2001;56(5-6):177-81. doi:10.1159/000048115
90. Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol*. Apr 2013;168(4):R67-76. doi:10.1530/EJE-12-0934
91. de Ronde W. Testosterone gel for the treatment of male hypogonadism. *Expert Opin Biol Ther*. Feb 2009;9(2):249-53. doi:10.1517/14712590802653593
92. de Ronde W. Hyperandrogenism after transfer of topical testosterone gel: case report and review of published and unpublished studies. *Hum Reprod*. Feb 2009;24(2):425-8. doi:10.1093/humrep/den372
93. Cantrill JA, Dewis P, Large DM, Newman M, Anderson DC. Which testosterone replacement therapy? *Clin Endocrinol (Oxf)*. Aug 1984;21(2):97-107. doi:10.1111/j.1365-2265.1984.tb03448.x
94. Conway AJ, Boylan LM, Howe C, Ross G, Handelsman DJ. Randomized clinical trial of testosterone replacement therapy in hypogonadal men. *Int J Androl*. Aug 1988;11(4):247-64. doi:10.1111/j.1365-2605.1988.tb00999.x
95. Werkgroep Gonadale endocrinologie N. Leidraad "Hypogonadisme bij de volwassen man". 2020.
96. Madsen MC, Wondergem MJ, Conemans EB, Thijs A, den Heijer M. The management of erythrocytosis during testosterone therapy: A practical approach. *European Journal of Internal Medicine*. 2023;109:125-127.
97. Renault L, Labrune E, Giscard d'Estaing S, et al. Delaying testicular sperm extraction in 47, XXY Klinefelter patients does not impair the sperm retrieval rate, and AMH levels are higher when TESE is positive. *Human Reproduction*. 2022;37(11):2518-2531.
98. Garolla A, Selice R, Menegazzo M, et al. Novel insights on testicular volume and testosterone replacement therapy in Klinefelter patients undergoing testicular sperm extraction. A retrospective clinical study. *Clinical Endocrinology*. 2018;88(5):711-718.
99. Richtlijndatabase. Mannelijke subfertiliteit. 2026.
100. Coerdts W, Rehder H, Gausmann I, Johannisson R, Gropp A. Quantitative histology of human fetal testes in chromosomal disease. *Pediatr Pathol*. 1985;3(2-4):245-59. doi:10.3109/15513818509078785
101. Flannery DB, Brown JA, Redwine FO, Winter P, Nance WE. Antenatally detected Klinefelter's syndrome in twins. *Acta geneticae medicae et gemellologiae: twin research*. 1984;33(1):51-56.
102. Gustavson KH, Kjessler B, Thoren S. Prenatal diagnosis of an XXY foetal karyotype in a woman with a previous 21-trisomic child. *Clin Genet*. Jun 1978;13(6):477-80. doi:10.1111/j.1399-0004.1978.tb01201.x
103. Aksglaede L, Skakkebaek NE, Almstrup K, Juul A. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta Paediatr*. Jun 2011;100(6):793-806. doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02246.x
104. Wikstrom AM, Raivio T, Hadziselimovic F, Wikstrom S, Tuuri T, Dunkel L. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab*. May 2004;89(5):2263-70. doi:10.1210/jc.2003-031725
105. Paduch DA, Bolyakov A, Cohen P, Travis A. Reproduction in men with Klinefelter syndrome: the past, the present, and the future. *Semin Reprod Med*. Mar 2009;27(2):137-48. doi:10.1055/s-0029-1202302
106. Deebel NA, Bradshaw AW, Sadri-Ardekani H. Infertility considerations in Klinefelter syndrome: from origin to management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;34(6):101480.

107. Stowikowska-Hilczner J, Hirschberg AL, Claahsen-van der Grinten H, et al. Fertility outcome and information on fertility issues in individuals with different forms of disorders of sex development: findings from the dsd-LIFE study. *Fertility and sterility*. 2017;108(5):822-831.
108. Rives N, Milazzo JP, Perdrix A, et al. The feasibility of fertility preservation in adolescents with Klinefelter syndrome. *Hum Reprod*. Jun 2013;28(6):1468-79. doi:10.1093/humrep/det084
109. Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2017;23(3):265-275.
110. Vloeberghs V, Verheyen G, Santos-Ribeiro S, et al. Is genetic fatherhood within reach for all azoospermic Klinefelter men? *PLoS One*. 2018;13(7):e0200300.
111. Hessel M, Robben JC, D'Hauwers KW, Braat DD, Ramos L. The influence of sperm motility and cryopreservation on the treatment outcome after intracytoplasmic sperm injection following testicular sperm extraction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Dec 2015;94(12):1313-21. doi:10.1111/aogs.12769
112. Fullerton G, Hamilton M, Maheshwari A. Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009? *Hum Reprod*. Mar 2010;25(3):588-97. doi:10.1093/humrep/dep431
113. Gül S, Vloeberghs V, Gies I, Goossens E. Testicular mosaicism in non-mosaic postpubertal Klinefelter patients with focal spermatogenesis and in non-mosaic prepubertal Klinefelter boys. *Human Reproduction*. 2024;39(10):2210-2220.
114. Plotton I, Renault L, Lapoirie M, et al. Fertility in men with Klinefelter's syndrome. Elsevier; 2022:172-176.
115. Rohayem J, Fricke R, Czeloth K, et al. Age and markers of Leydig cell function, but not of Sertoli cell function predict the success of sperm retrieval in adolescents and adults with Klinefelter's syndrome. *Andrology*. 2015;3(5):868-875.
116. Momtazi-Mar L, Naelitz BD, Mucci A, Cannarella R, Lundy SD. Surgical sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome (47,XXY) may be safely delayed until adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. Dec 2025;124(6):1223-1234. doi:10.1016/j.fertnstert.2025.07.021
117. Wikstrom AM, Dunkel L. Testicular function in Klinefelter syndrome. *Horm Res*. 2008;69(6):317-26. doi:10.1159/000117387
118. Basaria S. Male hypogonadism. *The Lancet*. 2014;383(9924):1250-1263.
119. Skakkebaek A, Moore PJ, Chang S, Fedder J, Gravholt CH. Quality of life in men with Klinefelter syndrome: the impact of genotype, health, socioeconomic, and sexual function. *Genetics in Medicine*. 2018;20(2):214-222.
120. Barbonetti A, D'Andrea S, Vena W, et al. Erectile dysfunction and decreased libido in Klinefelter syndrome: a prevalence meta-analysis and meta-regression study. *The journal of sexual medicine*. 2021;18(6):1053-1064.
121. Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(4):1254-1260.
122. Dong M, Wu S, Zhang X, Zhao N, Tao Y, Tan J. Impact of infertility duration on male sexual function and mental health. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2022;39(8):1861-1872.
123. Lotti F, Maggi M. Sexual dysfunction and male infertility. *Nature Reviews Urology*. 2018;15(5):287-307.