



# Verschillen bij Klinefelter Syndroom

M.De Rademaeker  
Centrum Medische Genetica



Universitair Ziekenhuis Brussel



Vrije Universiteit Brussel

KLINFELTER  
KLINIEK 

# Verschillen bij KS patienten

- Inleiding KS
- **Vershil:** chromosomale abnormaliteit
- **Vershil:** tijdstip diagnose, genetische diagnostiek
- **Vershil:** fenotypische variabiliteit
- Verklaring **verschil**?
- Conclusie KS

# Verschillen bij KS patienten

- **Inleiding KS**
- **Vershil:** chromosomale abnormaliteit
- **Vershil:** tijdstip diagnose, genetische diagnostiek
- **Vershil:** fenotypische variabiliteit
- Verklaring **verschil?**
- Conclusie KS

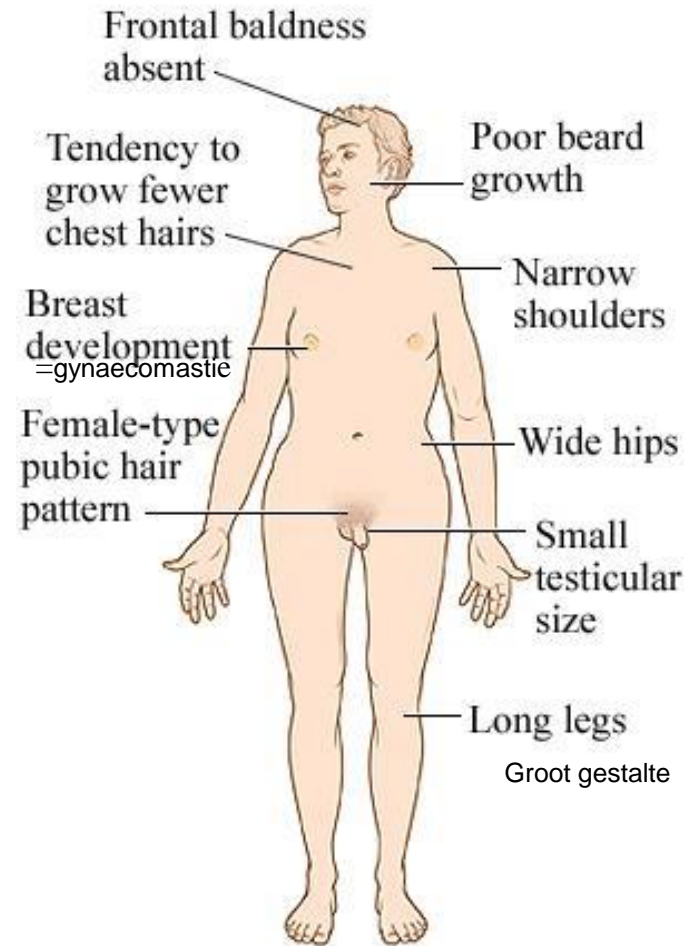
# Inleiding KS: geschiedenis

- 1942 Harry Klinefelter
- 9 mannen bilaterale gynaecomastie/kleine testes/azoospermie/verhoogde excretie urine van gonadotropines
- 1959: extra X chromosome -> 47,XXY



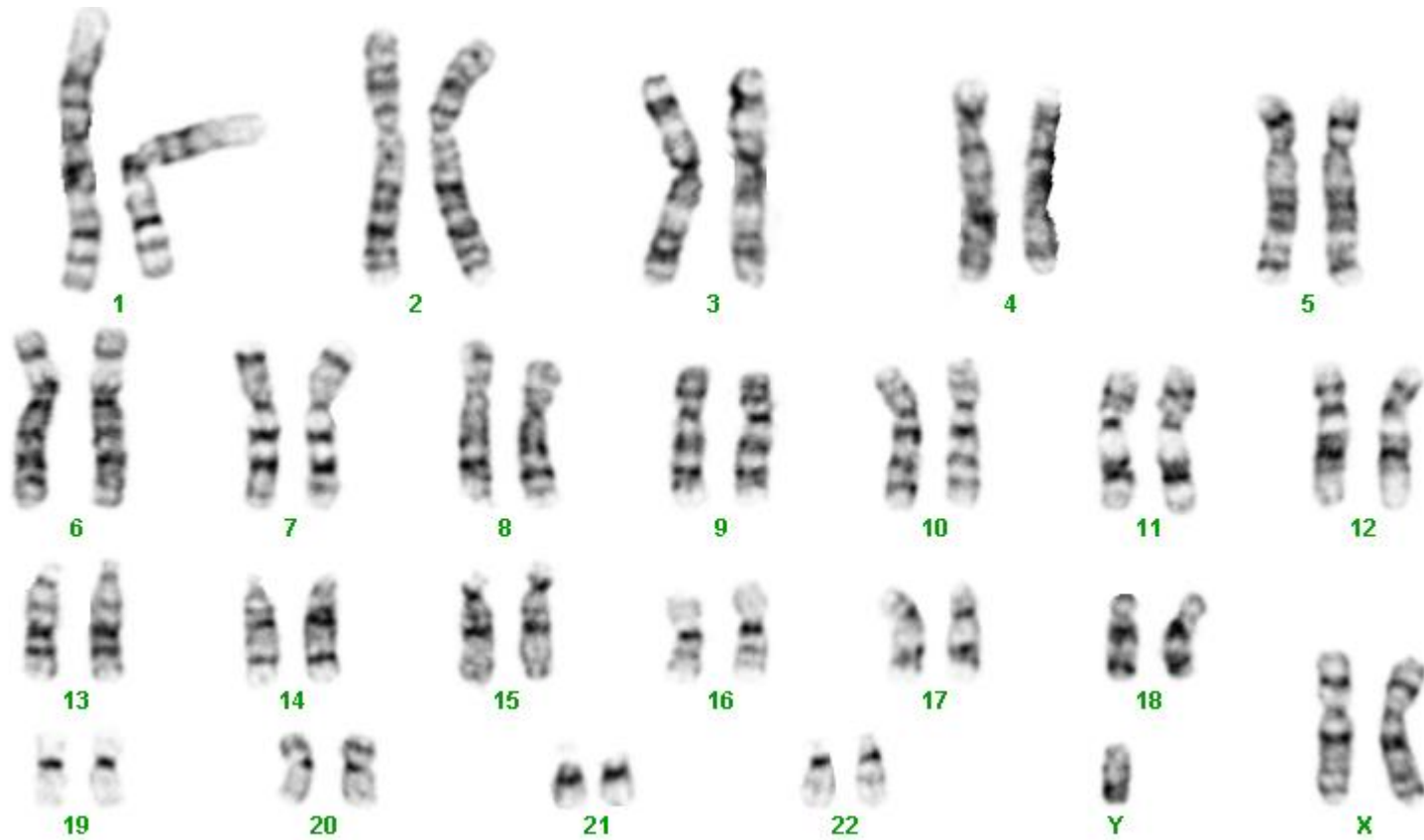
# Inleiding KS: klassiek

- Hypergonadotroop hypogonadism
- Infertiliteit
- Leer/ gedrags en psychosociale problemen
- Osteoporosis
- Diabetes



© Healthwise, Incorporated

# Inleiding: KS klassiek



**Karyotype : 47,XXY**

# Inleiding KS klassiek

- Prevalentie 1/500 jongens
- Meest voorkomende chromosomale afwijking bij de man



- Meest ondergediagnosticeerde chromosomale afwijking:
  - geringe bekendheid bij medici
  - grote variabiliteit fenotype

# Verschillen bij KS patienten

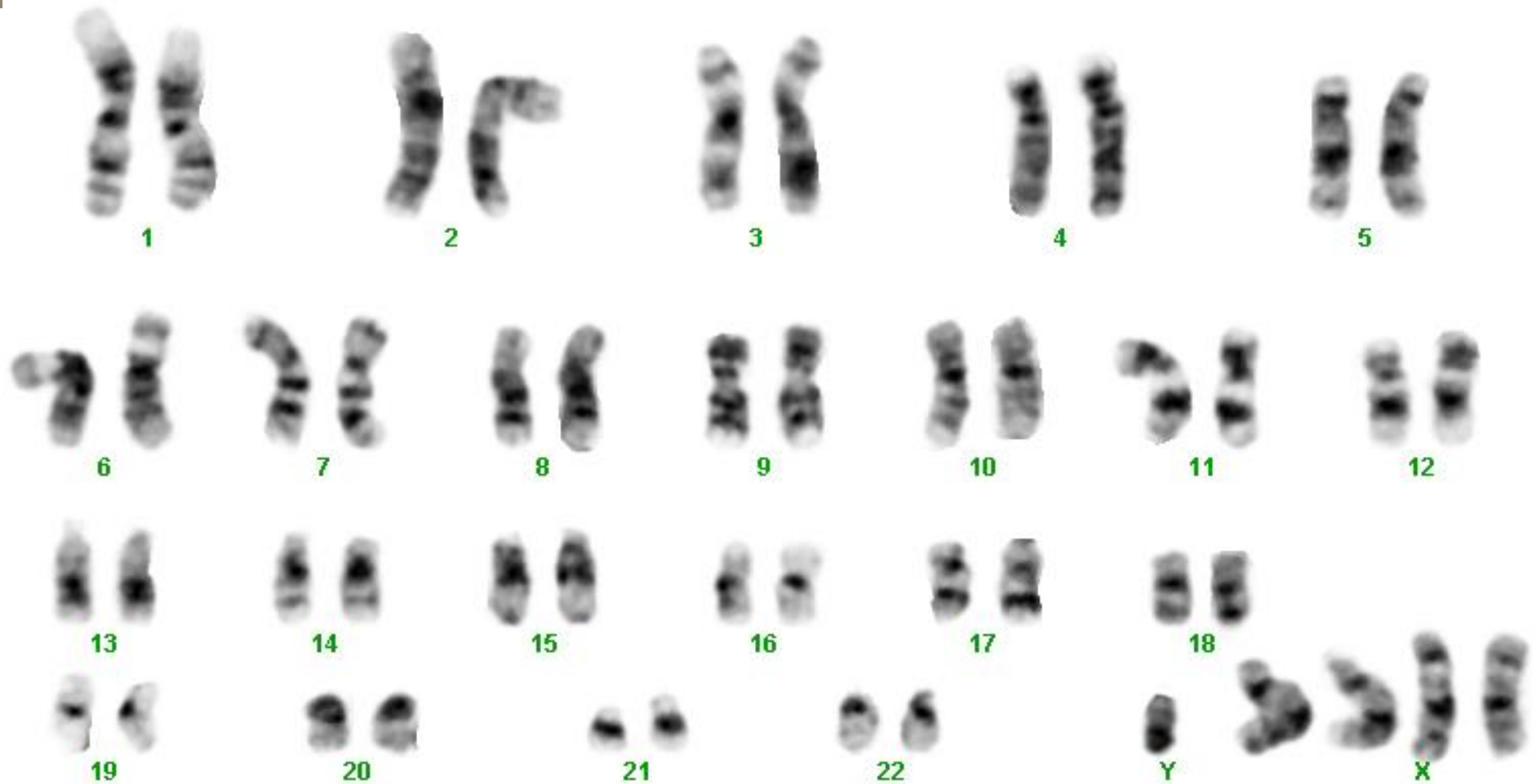
- Inleiding KS
- **Vershil:** chromosomale abnormaliteit
- **Vershil:** tijdstip diagnose, genetische diagnostiek
- **Vershil:** fenotypische variabiliteit
- Verklaring **verschil**?
- Conclusie KS



# Verschil: chromosomale abnormaliteit

- Één of meer extra X chromosomen
- 80-90% : klassieke 47,XXY
- 10-20% : mozaiek 47,XXY/46,XY  
extra X, vb 48,XXXXY, 49XXXXXY  
structureel

# Verschil: chromosomale abnormaliteit



**Karyotype : 49,XXXXY met G-banding**

# Vershil: chromosomale abnormaliteit

	<b>48,XXXY</b>		
	Literatuur	Case 1	Case 3
<b>Faciaal</b>	hypertelorisme	+	+
<b>Intelligentie</b>	Milde tot matige beperking	ontwikkelingsvertraging	borderline
<b>Gedrag</b>	Verlegen, wel cooperatief	?	+
<b>Spraak</b>	Spraakvertraging	+	-
<b>Gestalte</b>	Normaal tot groot	Normaal	Normaal
<b>Skelet afwijkingen</b>	Radioulnaire synostosis 5 de vinger clinodactylie andere	- + klompvoeten	- + -
<b>Cardiovasculaire afwijkingen</b>	-	-	Wolf Parkinson White
<b>Genitalia</b>	Hypoplastische genitalia Gynaecomastia Hypergonadotroop hypogonadism	+ - -	+ + +

# Verschillen bij KS patienten

- Inleiding KS
- **Vershil:** chromosomale abnormaliteit
- **Vershil:** tijdstip diagnose, genetische diagnostiek
- **Vershil:** fenotypische variabiliteit
- Verklaring **verschil**?
- Conclusie KS

# Verschil: tijdstip diagnose

- < 25% gediagnosticeerd
- < 10% voor puberteit:
  - prenataal
  - neonataal
  - kinderleeftijd

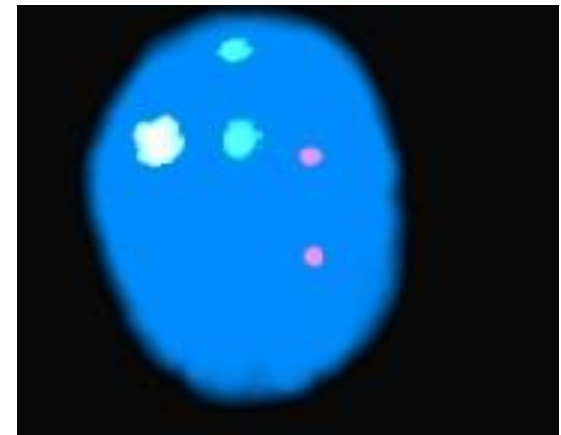
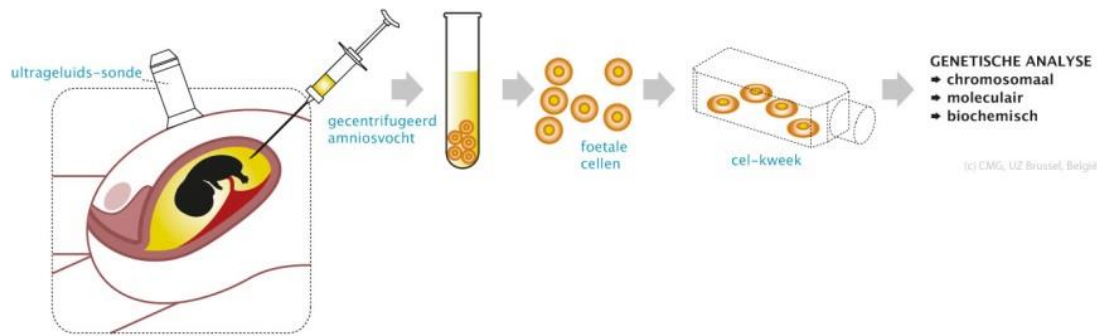
# Verskil: tijdstip diagnose, prenataal

- Geen specifieke echografische afwijkingen
- Toevalsbevinding bij vlokkentest of vruchtwaterpunctie in kader van bv maternele leeftijd, echografische afwijkingen

# Verskil in genetische diagnostiek

## Prenatale diagnose

## FISH (fluorescentie in situ hybridisatie)



CEP Y DYZ1 (Yq12) SpectrumAqua  
CEP X DXZ1 (Xp11.1-q11.1) Spectrum Green  
LSI 21 D21S259,D21S341,D21S342 (21q22.13-q22.2) SpectrumOrange

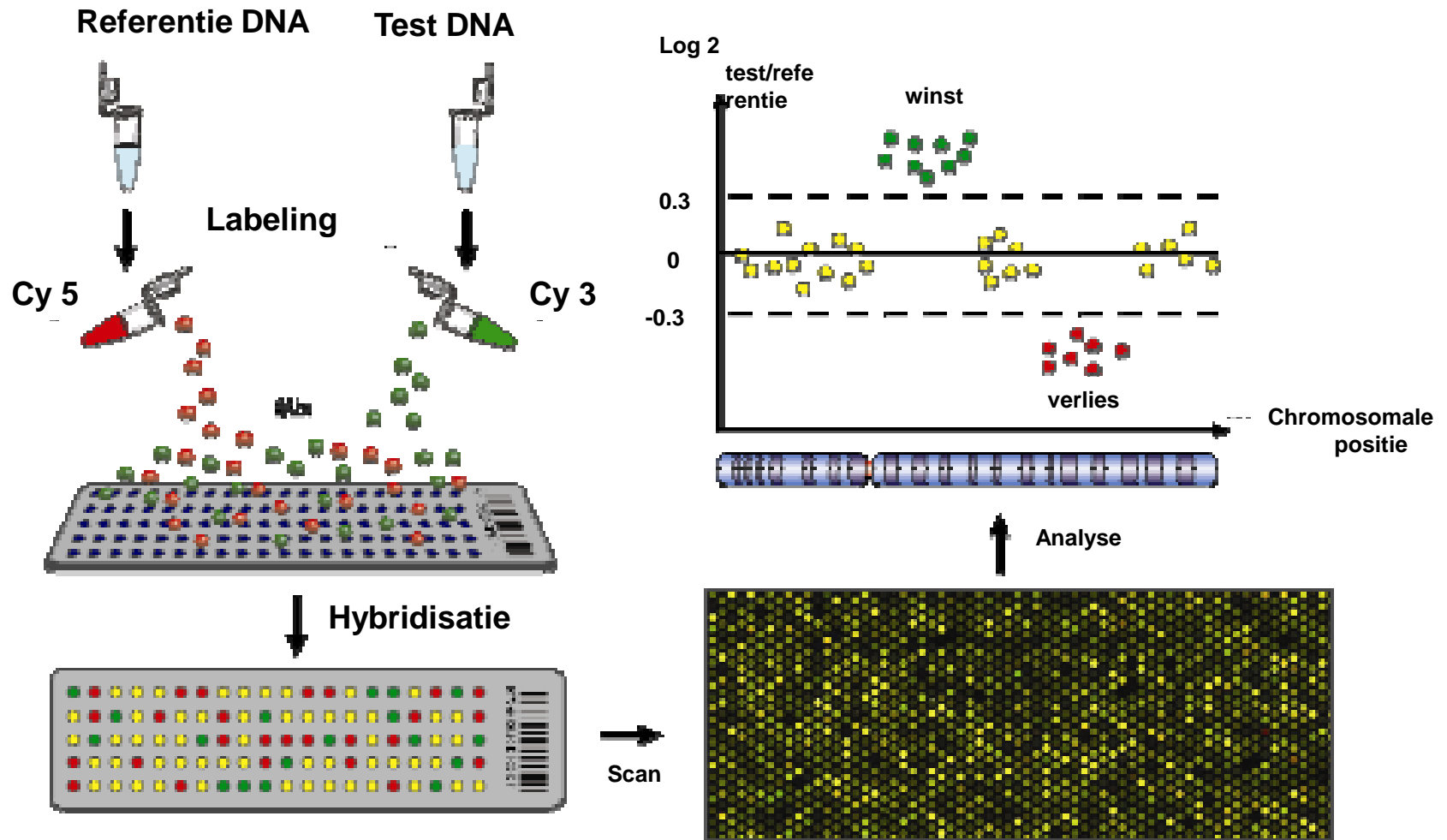
# Verschil: tijdstip diagnose, neonataal

- Micropenis 10-25%
- Cryptorchidie 27-37%





# Verskil in genetische diagnostiek: neonataal, array CGH



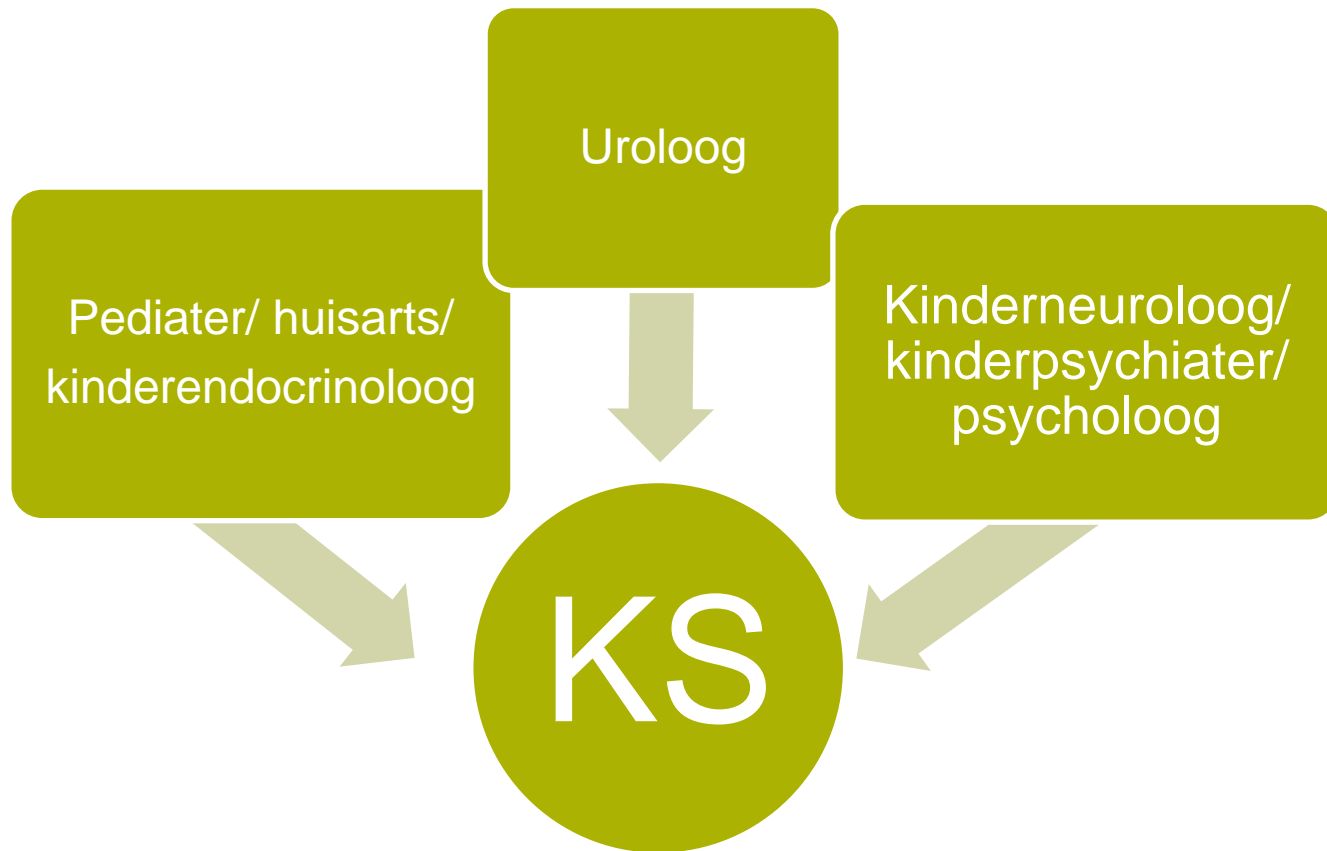
# Verskil in genetische diagnostiek: neonataal, array CGH

Casus	Label	Regio	Comment	Array design	Grootte	Bron	Platform	Overerving	Oorzaak	Bevestiging	cdGVY5	cdGVY5	cpISCAr3	bISCAr3	pISCAr3	bISCAr3	pISCAr3	uISCAr3
876 - M12.	Benign	[Duplication] 1: 159.749.609 - 159.943.517	ⓘ	Niet gespecificeerd	193,9 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Benign	[Deletion] 1: 194.785.009 - 195.063.727	ⓘ	Niet gespecificeerd	278,7 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Benign	[Duplication] 1: 234.698.142 - 234.814.728	ⓘ	Niet gespecificeerd	116,6 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Benign	[Duplication] 3: 42.703.213 - 42.714.049	ⓘ	Niet gespecificeerd	10,8 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Benign	[Duplication] 6: 0 - 238.441	ⓘ	Niet gespecificeerd	238,4 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Benign	[Deletion] 10: 54.480.789 - 55.776.128	ⓘ	Niet gespecificeerd	1.295,3 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Benign	[Deletion] 11: 7.774.067 - 7.774.554	ⓘ	Niet gespecificeerd	0,5 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Benign	[Deletion] 17: 41.566.540 - 41.700.762	ⓘ	Niet gespecificeerd	134,2 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Benign	[Duplication] 17: 59.721.099 - 59.767.557	ⓘ	Niet gespecificeerd	46,5 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Pathogenic	[Duplication] X: 2.710.316 - 154.494.590	ⓘ	Niet gespecificeerd	151.784,3 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●

karogram



# Verschil: tijdstip diagnose, kinderleeftijd/ peripuberteit



# Verschil: tijdstip diagnose, kinderleeftijd

- Versnelde lengte **groei** (3 jaar), verhoogde beenlengte, groter gestalte (5-6 jaar) **(30%)**
- **Leerproblematiek:**

Vertraging in spraakontwikkeling, expressieve, semantische taal **(40-50%)**

IQ normaal, gemiddeld 10 punten lager, VIQ < PIQ
- **Gedragsproblematiek:**

Autisme spectrum stoornis, ADHD, sociale vaardigheidsproblematiek,.. **( 25%)**

# Verskil in genetische diagnostiek: kinderleeftijd, array CGH

Casus	Label	Regio	Comment	Array design	Grootte	Bron	Platform	Overerving	Oorzaak	Bevestiging	+DGVr5	+DGVr5	+DGVr5	+DGVr5	+DGVr5	+DGVr5	+DGVr5	
876 - M12.	Benign	[Duplication] 1: 159.749.609 - 159.943.517	ⓘ	Niet gespecificeerd	193,9 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Benign	[Deletion] 1: 194.785.009 - 195.063.727	ⓘ	Niet gespecificeerd	278,7 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Benign	[Duplication] 1: 234.698.142 - 234.814.728	ⓘ	Niet gespecificeerd	116,6 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Benign	[Duplication] 3: 42.703.213 - 42.714.049	ⓘ	Niet gespecificeerd	10,8 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Benign	[Duplication] 6: 0 - 238.441	ⓘ	Niet gespecificeerd	238,4 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Benign	[Deletion] 10: 54.480.789 - 55.776.128	ⓘ	Niet gespecificeerd	1.295,3 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Benign	[Deletion] 11: 7.774.067 - 7.774.554	ⓘ	Niet gespecificeerd	0,5 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Benign	[Deletion] 17: 41.566.540 - 41.700.762	ⓘ	Niet gespecificeerd	134,2 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Benign	[Duplication] 17: 59.721.099 - 59.767.557	ⓘ	Niet gespecificeerd	46,5 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●
876 - M12.	Pathogenic	[Duplication] X: 2.710.316 - 154.494.590	ⓘ	Niet gespecificeerd	151.784,3 Kb	M12.0324_M	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	Niet gespecificeerd	●	●	●	●	●	●	●	●

Cave : geen detectie laaggradige mozaïek !

Karyogram



# Verschil: tijdstip diagnose, peripuberteit/ puberteit

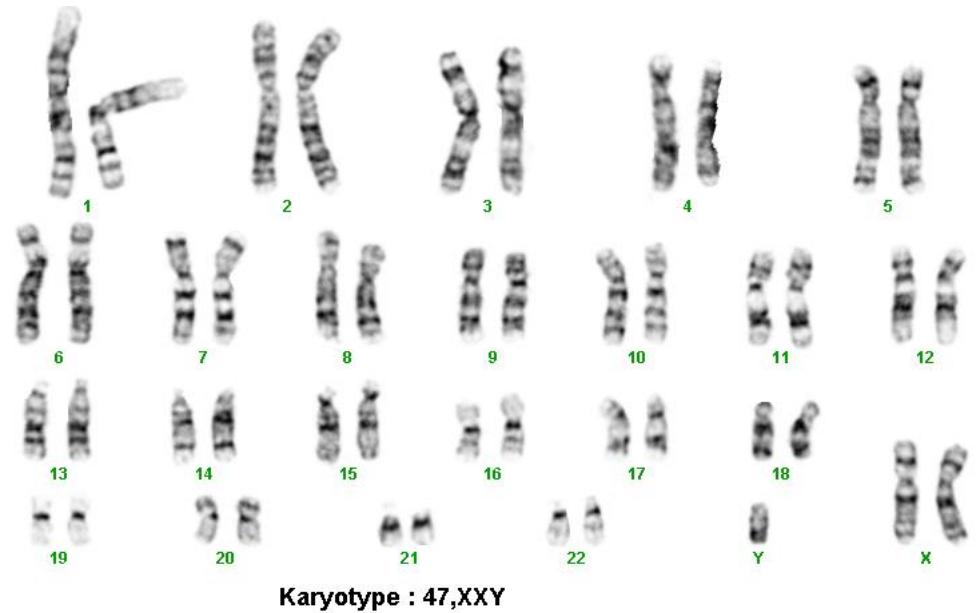
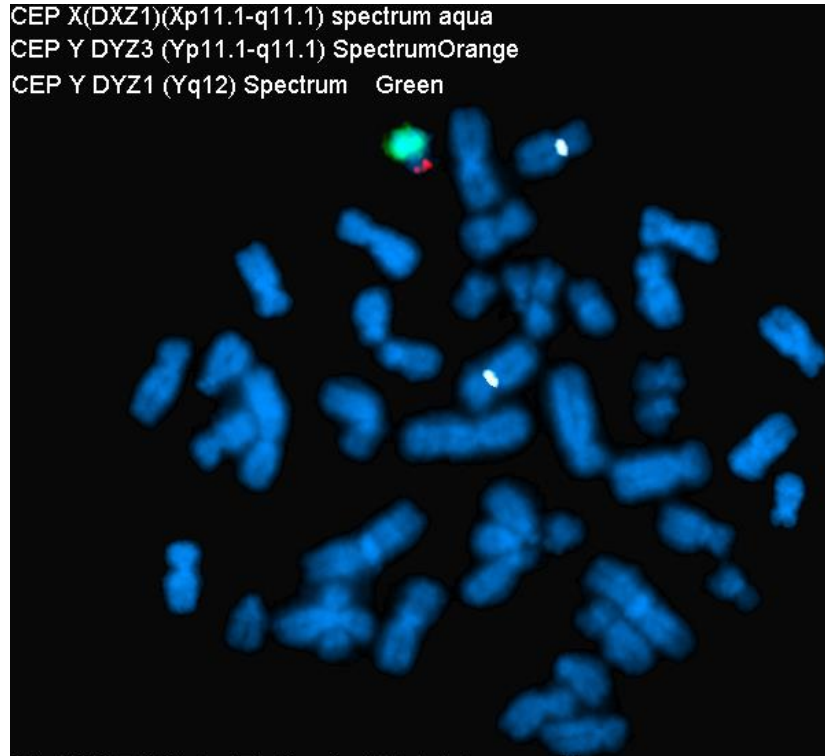
- Incomplete puberteit
- Uitblijven van secundaire geslachtskenmerken
- Gestalte lang slank, lange beenderen
- Kleine testes (> **95%**)
- Gynaecomastie (**38-75%**)
- Andere: taurodontisme,...

# Verschil: tijdstip diagnose, volwassenen

- Oppuntstelling vruchtbaarheidsproblematiek
- Hypergonadotroop Hypogonadisme
- Azoospermie
- Kleine testes
- Gynaecomastie
- Sexuele disfunctie
- Andere:

osteopenie/ osteoporose, diabetes type 2, metabool syndroom, ↑ autoimmuun aandoeningen

# Verschil in genetische diagnostiek : volwassenen, karyotype/ FISH





# Verschillen bij KS patienten

- Inleiding KS
- **Vershil:** chromosomale aneuploidie
- **Vershil:** tijdstip diagnose, genetische diagnostiek
- **Vershil:** fenotypische variabiliteit
- Verklaring **verschil**?
- Conclusie KS

# Verschil: fenotypische variabiliteit

Feature	Frequency (%)
<b>Infertility</b> (adults)	91–99 <sup>b</sup>
<b>Small testes (bi-testicular size &lt;6 ml</b>	>95
<b>Increased gonadotropin levels</b>	>95
<b>Azoospermia</b> (adults)	>95
<b>Learning disabilities</b> (children)	>75
<b>Decreased testosterone levels</b>	63–85
<b>Decreased facial hair</b> (adults)	60–80
<b>Decreased pubic hair</b> (adults)	30–60
<b>Gynecomastia</b> (adolescents, adults)	38–75

# Verschil: fenotypische variabiliteit

Feature	Frequency (%)
Delay of speech development (children)	40
Increased height (prepubertal, adults)	30
Abdominal adiposity (adults)	~50
Metabolic syndrome (adults)	46
Osteopenia (adults)	5–40
Type 2 diabetes (adults)	10–39
Cryptorchidism	27–37
Decreased penile size (children)	10–25
Psychiatric disturbances (children)	25
Congenital malformations, cleft palate, inguinal hernia	~18
Osteoporosis (adults)	10
Mitral valve prolapse (adults)	0–55
Breast cancer (adults)	Increased risk (~50 fold)
Mediastinal cancers (children)	increased risk (~500 fold)
Fractures	Increased risk (2–40 fold)

# Verskil: fenotypische variabiliteit

- Fenotype variabel:
  - normaal ► volledig klassieke beeld
- Gonadale dysfunctie:
  - geviriliseerd/ oligospermie,...
  - geen virilisatie, azoospermie, infertiliteit
- Normale intellectuele capaciteiten, normaal gedrag ► mogelijks leerproblemen, sociale en gedrags afwijkingen

# Verschillen bij KS patienten

- Inleiding KS
- **Vershil**: chromosomale aneuploidie
- **Vershil**: tijdstip diagnose, genetische diagnostiek
- **Vershil**: fenotypische variabiliteit
- Verklaring **verschil**?
- Conclusie KS

# Verklaring verschil

- Normale inter- individuele genetische variatie
- Symptomen enkel relatieve androgeen tekort?
- ► Genetische mechanismen: vele pistes  
oorzaak/ variabiliteit ► ?

# Verklaring verschil

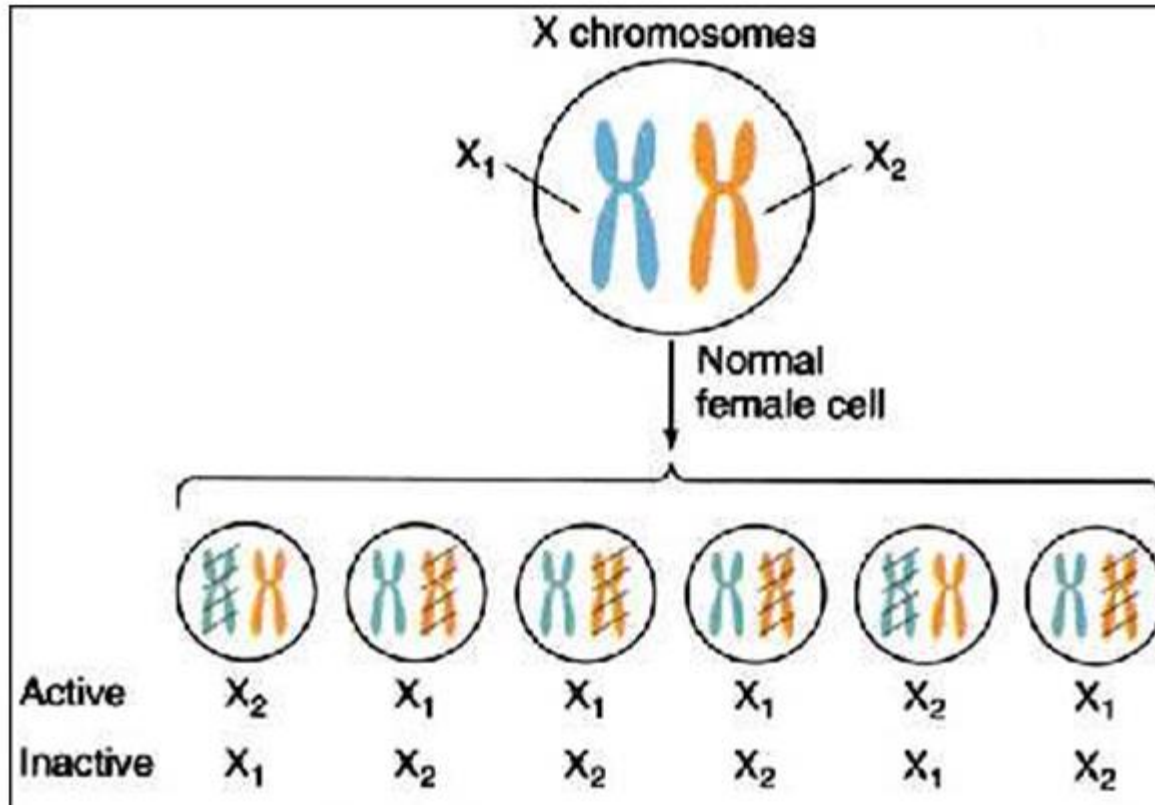
- ↑ **gen dosage**
- X inactivatie
- Origine extra X
- CAG repeat androgeen receptor
- miRNA

# Verklaring verschil

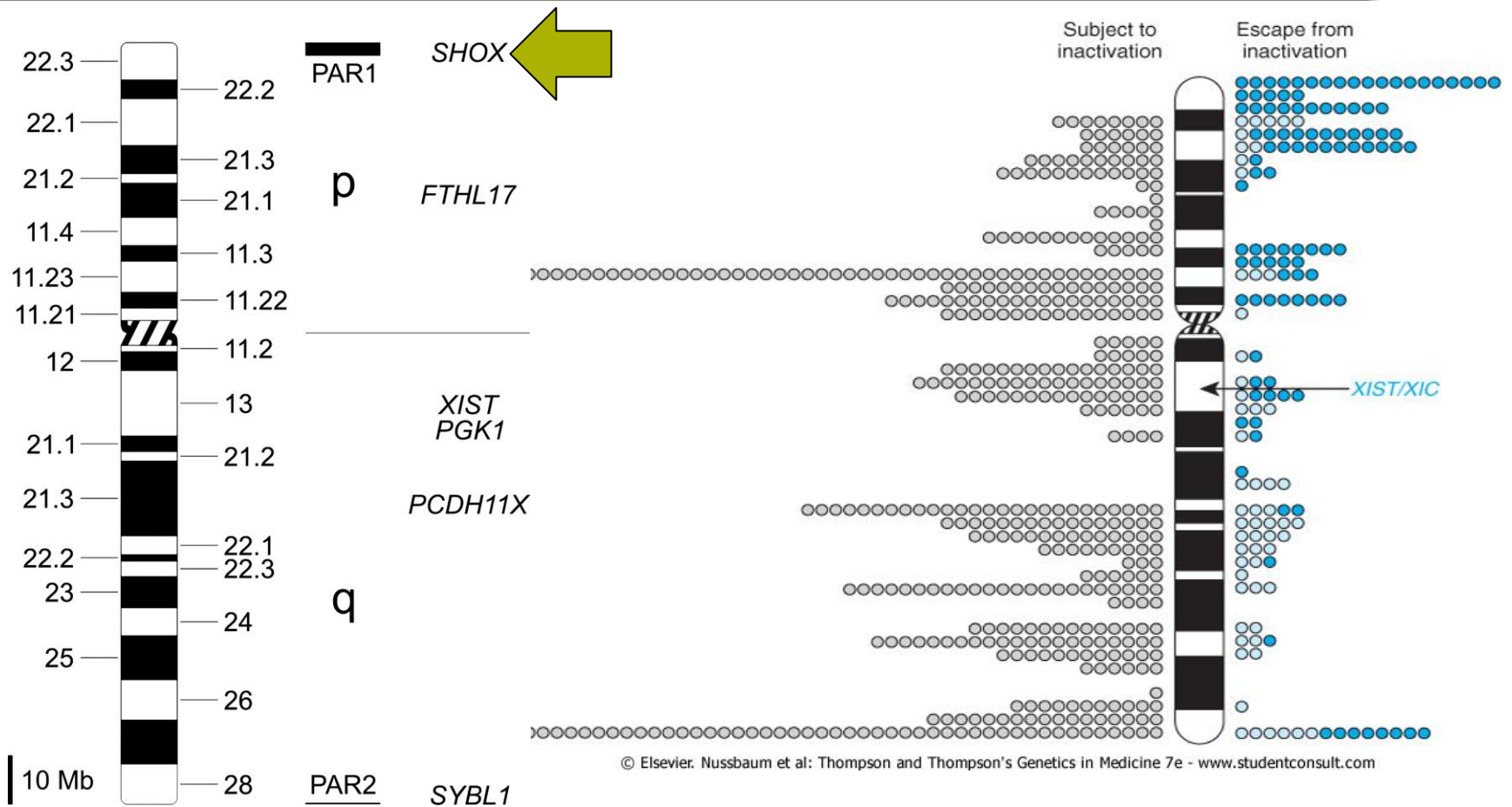
- X chromosoom
- genen expressie: hersenen, skeletspieren, testes(testis specifieke genen)...



# Verklaring verschil: X inactivatie?



# Verklaring verschil: X inactivatie?



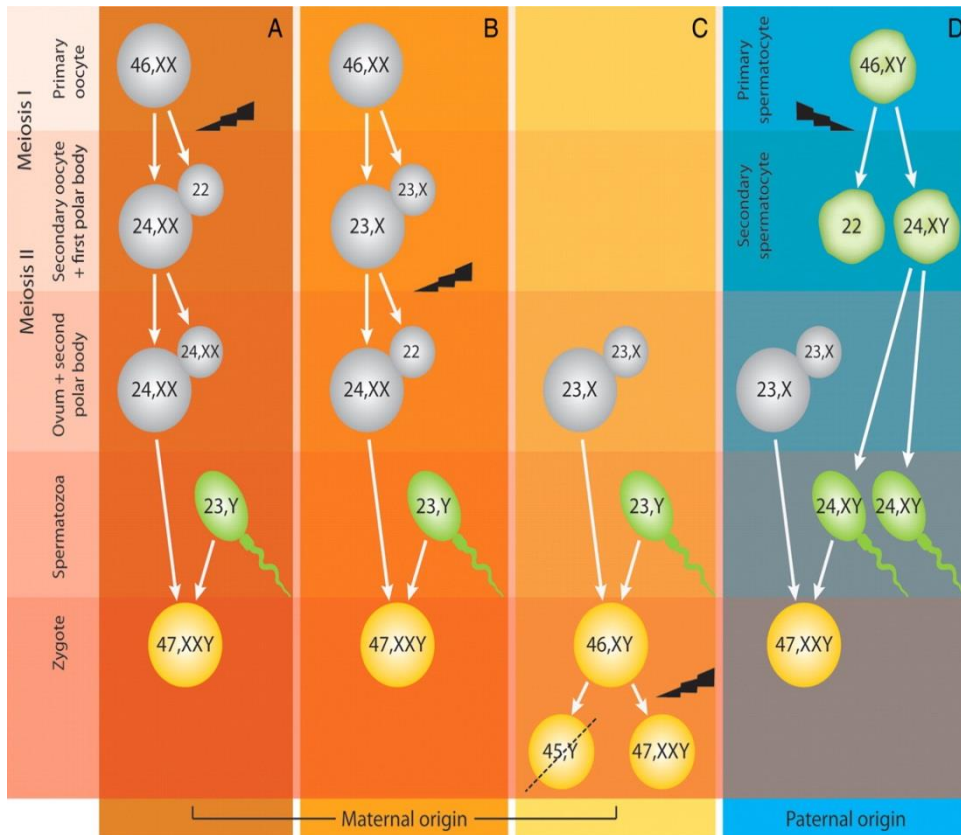
© Elsevier. Nussbaum et al: Thompson and Thompson's Genetics in Medicine 7e - www.studentconsult.com

Tüttelmann F, and Gromoll J Mol. Hum. Reprod. 2010;16:386-395  
 Universitair Ziekenhuis Brussel

Vrije Universiteit Brussel

KLINFELTER  
 KLINIEK

# Verklaring verschil: oorsprong extra X?



- Genen die alleen tot uitdrukking komen wanneer ze van 1 specifieke ouder overgeerd worden (imprinting)
- Rol van origine van extra X zou hier een rol kunnen spelen

# Verklaring verschil: oorsprong extra X

- Paterneel oorsprong/ fenotype

- Studies:

Geen effect (Zeger et al 2008 Ross et al 2006)

Hogere incidentie spraak/ motorische problemen? (Stemkens et al 2006)

Latere onset puberteit? (Wikstrom et al)

....

# Verklaring verschil: CAG repeat

- Polymorfe **(CAG)<sup>n</sup> repeat androgeen receptor**  
Xq11.2-q12
- In vitro: ↑lengte ↓functie ↓testosterone effect
- Studies in vivo : ► niet uniform

Gynaecomastie, lichaamshoogte (Zitzmann 2004)

Botdensiteit

Lengte penis (Zinn et al 2005)

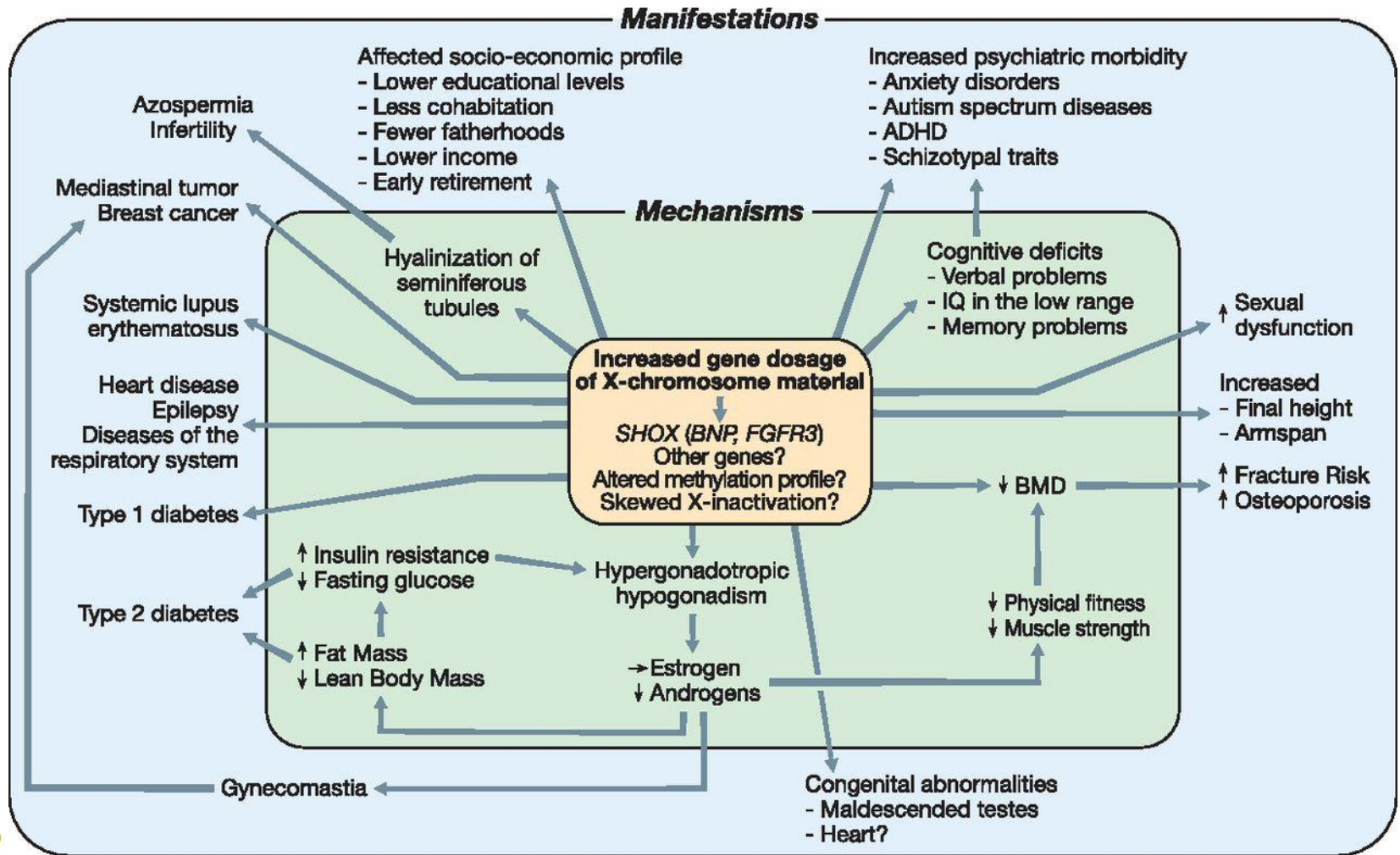
Stabiele relaties/ beroepen

Androgeen respons (Zitzmann 2004)

# Verklaring verschil: miRNA

- microRNA: niet coderende RNA, reguleren expressie van genen (down regulerende functie), teveel aan micro RNA ► tekort

# Verklaring verschil



# Verschillen bij KS patienten

- Inleiding KS
- **Vershil**: chromosomale aneuploidie
- **Vershil**: tijdstip diagnose, genetische diagnostiek
- **Vershil**: fenotypische variabiliteit
- Verklaring **verschil**?
- Conclusie KS



# Conclusie KS verschillen

- Frequent ► ondergediagnosticeerd
- Variabel fenotype ↔ klassieke tekstboek
- Vroege diagnose ► aangepaste behandeling/  
begeleiding
- Extra X “dosage effect” en fenotype:  
pathofysiologie nog niet verklaard  
► verschillende (epi-)genetische pistes
- Bijkomende studies groot belang