

Hoe Harry vaak niet gezien wordt...

Aandacht hebben voor patiënten met een zeldzame genetische aandoening

Over 'niet-gezien worden'

K. Kennedy *

Naarmate je langer 'in het vak zit' is het verleidelijk om op de reeds opgebouwde routine de dag door te 'glijden'. Op de automatische piloot de dingen doen die je al zo vaak gedaan hebt. Je 'doet' nog even een patiënt; je 'doet nog ff een bakkie' en aan het eind van de dag ga je tevreden naar huis. Maar Harry** heb je niet zien staan ... Harry is die ene patiënt die net even buiten het vertrouwde beeld valt, die waarschijnlijk niet gezien wordt als je voornamelijk op je routine vaart en als je voornamelijk in je 'doe-stand' staat. De kans dat Harry wel zou opvallen is klein maar wordt wel groter indien je hebt geleerd om meer 'te zijn'. Meer 'opmerzaam te zijn', meer 'aanwezig te zijn' en meer 'nieuwsgierig' te zijn. Naarmate je langer de automatische piloot durft los te laten is de kans groter dat je meer open staat voor hetgeen 'nieuw' of 'anders' is (1). Alertheid, nieuwsgierigheid en openheid ten aanzien van 'de andere' is ook onderdeel van het ontwikkelen en ondersteunen van cultureel competente zorgverlening (2,3).

Over Harry

Wie is Harry dan? Harry is hier de vertegenwoordiger van het Klinefelter Syndroom (KS).

KS is een erfelijke aandoening die alleen bij mannen voorkomt en in 1942 voor het eerst beschreven werd door Harry Klinefelter. De prevalentie van KS wordt geschat op 1:600 mannelijke geboortes (4,5). KS wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van een of meerdere extra X-chromosomen. Het merendeel (90%) van de KS-patiënten heeft de klassieke vorm en heeft één extra X-chromosoom. Uitgaande van de normale notering 46, XY, wordt dan de meeste voorkomende KS-vorm genoteerd als 47, XXY. De overige 10% van de KS-patiënten heeft andere genetische variaties.

Deze variaties kunnen gebaseerd zijn op:

- de aanwezigheid van twee soorten cellijnen in het lichaam, bijvoorbeeld (de normale cellijn 46, XY en een afwijkende cellijn 47, XXY,
- het aanwezig zijn van te veel chromosomen per cel, bijvoorbeeld 47, XXY of 48, XXXY of 49, XXXXY,
- de aanwezigheid van structureel abnormale X-chromosomen (4,5).

In het geval van KS wordt de symptomatologie bepaald door de hoeveelheid aanwezige extra X-chromosomen. Naarmate er meer X-chromosomen zijn wordt het klinisch beeld over het algemeen ook ernstiger. De genetische afwijkingen komen dan pas aan het licht als er klinische afwijkingen zijn en men naar een oorzaak gaat zoeken.

In de dagelijkse praktijk kan het gaan om bijvoorbeeld:

- een jongetje met een ontwikkelingsachterstand en een niet ingedaalde testikel,
- een puber die in eerste instantie mannelijke kenmerken begon te ontwikkelen maar waarbij de mannelijke ontwikkeling op een gegeven moment stopt,
- of de volwassen man bij wie tijdens een infertiliteitsonderzoek lichamelijke afwijkingen en afwijkingen in het ejaculaat ontdekt worden. Volwassen KS-patiënten hebben meestal een normale erectiele functie en produceren een normale hoeveelheid ejaculaat die weinig tot geen zaadcellen bevat (oligo- of azoöspermie) (4).

Bij deze volwassen patiënten zijn de gonadotropinen, namelijk het follikel stimulerend hormoon (FSH) en het luteïniserend hormoon (LH), vaak verhoogd aanwezig maar is het serum testosteron meestal verlaagd (hypergonadotropisch hypogonadisme) (4,5).

Meestal blijft het hypogonadisme, d.w.z. het onvoldoende functioneren van de testikels, onopgemerkt tot het begin van de pubertijd. De testikels van KS-jongens zijn klein en histologisch onderzoek van de testikel toont het beeld van samengeklonterde parenchymcellen (Leydig cellen) en het onvoldoende functioneren van de Sertoli-cellen die de kleine afvoergangen van de testikels vormen (4,5). Deze cellen zijn belangrijk voor de productie en het transport van zaadcellen (spermatozoa). Bij de meeste KS-jongens is de testosteronproductie laag tot laagnormaal, maar is het

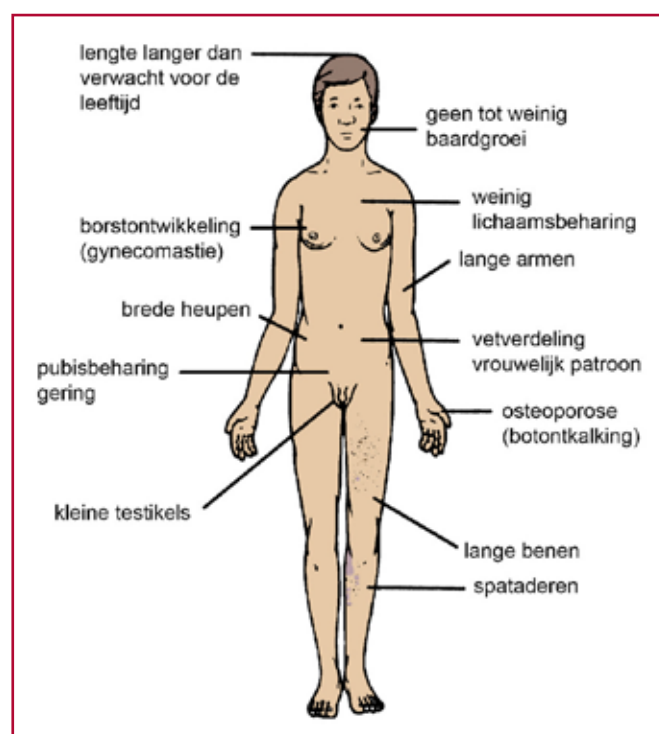
nog wel voldoende om groei van de penis en het scrotum te stimuleren. Bij deze jongens treedt er voor het sluiten van de epifysairschijven nog een groeispuurt van de extremiteiten hetgeen resulteert in het beeld van een kort lichaam met lange armen en benen (4). Bij jongens die in het geheel geen testosteron produceren ziet men meer vrouwelijke kenmerken ontstaan (4,5).

Kliniek

Uiterlijke kenmerken (figuur 1)

De meest bekende beschrijving is het beeld van een lange, te dikke, puberende jonge man met borsten, brede heupen, lange armen en benen, weinig lichaamsbehairing en bij onderzoek eventueel een micropenis en te kleine testikels. Bij jonge patiënten worden de volgende beelden vaak gezien: niet ingedaalde testikels (cryptochordisme), hypospadie, lage spiertonus (hypotonie), spierzwakte, breed uit elkaar staande ogen (hypertelorisme), afwijkende vorm van een vinger (clinodactylie), platvoeten (pes planus) en een hoog gehemelte (4,5).

Het klinisch beeld (fenotype) bij KS wordt bepaald door het samenspel tussen het aantal extra X-chromosomen (de ernst van het genetische defect), de ernst van de androgeneeficiëntie, en de leeftijd van de patiënt (in het geval van KS spreken we van primair hypogonadisme vanwege het gegeven dat de oorzaak voor de verminderde testosteronproductie in de testikels is gelegen) (4). Hierbij is niet altijd duidelijk welk mechanisme de overhand heeft. Ondanks de mogelijke variaties in het klinisch beeld is het symptoom van de te kleine testikels altijd aanwezig.



Figuur 1. Uiterlijke kenmerken.

Bij volwassen patiënten kan de productie von testosterone aanzienlijke variaties vertonen. Een vermindering in de testosteroneproduktion wird m.n. bij oudere patiënten waargenommen und kennzeichnet sich durch eine Abnahme von het libido und eine verminderte erectiele functie (4).

Omdat het klinisch beeld bij KS sterk variabel is wordt slechts 25 - 35% von de mannen die KS hebben tijdens hun leven gediagnosticeerd als KS. Dat wil zeggen dat 65 - 75% niet aan het licht kommt und dus geen Behandlung krijgt! (4).

Comorbiditeiten

- Bij patiënten mit KS wird über het algemeen een hogere mortaliteit waargenommen in vergelijking mit hun leeftijdsgenoten. De oorzaak voor deze verhoogde mortaliteit is gelegen in de cardiale, neurologische und metabole afwijkingen die geconstateerd worden bij KS-patiënten (6).
- Cardiovasculaire afwijkingen worden waargenommen in de vorm von aortaklepaafwijkingen, mitralesklepprolaps, ventriculaire dysfunctie, verdikking von de arteria carotis, longembolieën, perifeer vaatlijden und diep veneuze trombose (4-7).
- Cerebrovasculaire pathologie bestaat uit subarachnoïdale bloedingen, aneurysmarupturen und trombose (5,6).
- Tekenen von het metabool syndroom und dyslipidemie wird gezien in de vorm von een toename in het lichaamsvetpercentage, toename in de buikomtrek, toename insulineresistentie und uiteindelijk het ontstaan von diabetes mellitus type 2 (5,6).
- Afname von botdensiteit (osteoporose) is vaak de oorzaak von fracturen (met name lumbaal, femoraal und van de heup) (5,6).
- Vaak voorkomen von borstkanker (5).
- Vaak voorkomen von auto-immuunziekten, zoals reumatoïde artritis, hypothyreoïdie, SLE und het syndroom von Sjögren (8).

Indien we niet alert zijn is het ondanks onze kennis over KS nog zeer wel mogelijk dat we deze kans tot vroegdiagnostiek und behandeling niet zien.

Veneuze problematiek: zit Harry in de wachtkamer?

Bij KS-patiënten wird al op jonge leeftijd uitgebreide veneuze pathologie waargenommen die vaak aansluitend op een diep veneuze trombose is (DVT) is ontstaan (7). In tegenstelling tot het gangbare beeld von veneuze ulceraties op basis von een chronisch veneuze insufficiëntie bij

oudere vrouwen zien we nu jong volwassen mannen met veneuze pathologie. En dat is niet het gangbare plaatje! Wanneer we in de automatische piloot-stand staan is de kans groter dat we Harry niet zien en missen we de mogelijkheid om ‘aan de bel te trekken’. Indien we niet alert zijn is het ondanks onze kennis over KS nog zeer wel mogelijk dat we deze kans tot vroegdiagnostiek en behandeling niet zien.

Veneuze trombose bij jonge patiënten wordt in het algemeen gezien als onderdeel van een erfelijke aanleg, zoals deficiënties van antitrombine, proteïne S, proteïne P (9,10).

Het mechanisme dat de associatie van KS met een verhoogd risico op DVT verklaart, is tot nu toe nog onbekend, maar de aanwezigheid van coagulatiebevorderende factoren zoals van Factor V Leiden en protrombine G20210A spelen daar wel een rol bij. Daarbij dient ook vermeld te worden dat Testosteron Replacement Therapy (TRT) in combinatie met een familiale aanleg de oorzaak kan zijn van trombose bij KS-patiënten (5).

In het geval van recidiverende ulceraties bij jonge mannelijke patiënten is het belangrijk om erfelijke stollingsstoornissen en erfelijke ziekten als KS uit te sluiten.

Veneuze ulceraties (ten gevolge van regelmatig optredende veneuze trombose) komen bij 13% van alle KS-patiënten voor (9).

In het geval van recidiverende ulceraties bij jonge mannelijke patiënten is het belangrijk om erfelijke stollingsstoornissen en erfelijke ziekten als KS uit te sluiten. In het algemeen komen chronische ulceraties aan de benen bij drie op de duizend personen voor. Met de leeftijd stijgt het

aantal naar twintig per duizend in patiënten boven de 80 jaar oud. Bij oudere patiënten is de helft tot driekwart van het chronisch beenlijden (het niet spontaan genezende ulcus) te wijten aan een onderliggende chronisch veneuze insufficiëntie (CVI) op basis van een eerder doorgemaakte diepe veneuze trombose (DVT).

De risicofactoren voor een DVT in de algemene populatie zijn: hoge leeftijd, vrouwelijk geslacht, immobilisatie (na trauma, na chirurgie), medicamenteus, auto-immuunziekten, maligniteiten, obesitas, doorgemaakte zwangerschappen, langdurig staan, roken (11).

Het posttrombotisch syndroom (PTS) ontstaat bij 20% tot 50% van de patiënten die een DVT hebben gehad (tabel 1,2) (12).

Psychosociale factoren: de ervaringen van Harry in het dagelijks leven

Bij patiënten met KS worden met name taalproblemen en leerstoornissen gezien (o.a. dyslexie). Hierdoor lopen KS-patiënten vaak vertraging op in hun cognitieve ontwikkeling. (bijv. verminderd begrip verbale instructies leidt tot achterstand op school) (13).

Bij volwassenen worden er ook afwijkingen geconstateerd m.b.t. de functie van de frontale cortex. Dit uit zich uit in beperkingen van het uitvoeren van opdrachten die als ‘executive function’ worden geduid, zoals het kunnen oplossen van problemen, het snel van taak kunnen wisselen en het kortetermijngeheugen. Het is veelal niet geheel duidelijk of de psychische stoornissen het gevolg zijn van het hypogonadisme (tekort aan testosteron) of het gevolg zijn van het extra chromosoom (13). Psychische stoornissen die vaak gesignaleerd worden bij KS zijn ADHD, autisme, depressie en obsessief compulsief gedrag (OCD) (13,14).

Het accepteren van en leren leven met een chronische diagnose zoals KS vraagt om het bijstellen van de persoon-

Tabel 1. Trombose risico (10)

Laboratorium onderzoek	Trombose risico verhoogd indien
D-dimeren	↑↑ na een chirurgische ingreep, intravasale stolling (IVS), postpartum, na infectie
Antitrombine	↓↓ <i>erfelijk</i> bij leveraandoeningen, nefrotisch syndroom,
Proteïne C activiteit	↓↓ <i>erfelijk</i> leverlijden, cumarine gebruik
Proteïne S	↓↓ <i>erfelijk</i> zwangerschap, leverlijden, cumarine, acute fase reacties
Factor V Leiden	↑↑ <i>erfelijk</i> Heterozygote vorm 5x verhoogd risico ↑↑ <i>erfelijk</i> Homozygote vorm 40x verhoogd risico
G20210A mutatie in het protrombine	↑↑ <i>erfelijk</i> Heterozygote vorm 2x verhoogd risico
Lupus Anticoagulans	↑↑ <i>erfelijk</i> hoog risico 20x verhoogd

Tabel 2. Kenmerken Posttrombotisch Syndroom

■ beenklachten zoals kramp, jeuk, tintelingen en een vermoeid en zwaar been,
■ vochtophoping (oedeem), die meestal toeneemt in de loop van de dag,
■ eczeem,
■ spataderen,
■ veneuze claudicatio: een gespannen gevoel in het been met soms heftige 'barstende' pijn na enige tijd lopen,
■ een dunne, glanzende huid,
■ witte verkleuringen van de huid,
■ moeilijk genezende wonden (open been).

Bron: <https://www.trombosetichting.nl/trombose/gevolgen-trombose/posttrombotisch-syndroom>

lijke waarden en het leren omgaan met onverwachte hindernissen. De meeste KS-patiënten geven aan goed om te gaan met de hernieuwde oriëntering van de levensloop (13).

KS-patiënten hebben vaak een (enigszins) androgyn uiterlijk; zij hebben vaak weinig lichaamsbehaar, weinig spierontwikkeling en brede heupen. Een deel van de KS-patiënten identificeert zichzelf als vrouw, als 'non-binary' (d.w.z. zij identificeren zich niet als man en niet als vrouw) of als 'interseks'.

Veel jonge patiënten beschrijven het gevoel te hebben 'anders' te zijn en ervaren het krijgen van de diagnose KS als een opluchting. Helaas worden veel patiënten niet of pas laat (h)erkend; slechts 10% van alle KS-patiënten wordt voor de pubertijd ontdekt en slechts 25 - 35% van de mannen die KS hebben worden tijdens hun leven gediagnosticeerd als KS (4).

De levenskwaliteit van veel KS-patiënten wordt negatief beïnvloed door angststoornissen, depressies, slaapstoornissen en de ernst van het klinisch beeld; hoe meer de uiterlijke kenmerken afwijken van 'normaal', des te lager de levenskwaliteit (13,14). Infertiliteit drukt een zware stempel op de levenskwaliteit van KS-patiënten. Tegenwoordig worden steeds meer technieken aangewend om spermatozoën te oogsten die voor reproductie ingezet kunnen worden (5). Voor ouders is het hebben van een zoon met KS een grote en complexe uitdaging. Ouders zijn vaak bezorgd over de psychosociale en psychoseksuele ontwikkeling. Vaders tonen zich m.n. bezorgd over de ontwikkeling van de seksualiteit, mannelijkheid en infertiliteit van hun zonen (13,14). Deze vraagstukken worden gecompliceerd indien er weinig externe afwijkingen te zien zijn en het meer een genetische diagnose is. Aangezien deze jonge KS-patiënten vaak noch typisch mannelijk noch typisch vrouwelijk zijn dringt de vraag zich op 'wat ben ik

nu'? Zij hebben vaak problemen met het bepalen van de genderidentiteit.

Veel zorgverleners hebben onvoldoende ervaring met KS. Het tekort aan kennis en het ontbreken van duidelijke richtlijnen m.b.t. KS compliceert de communicatie met de ouders en patiënten vaak onnodig (14). Voor het bieden van adequate zorg zijn kennis, ervaring en continuïteit van essentieel belang. Het zo vroeg mogelijk stellen van de diagnose biedt mogelijkheden met betrekking tot de preventie van comorbiditeit en het vroeg kunnen opstarten van infertiliteitsbehandeling en behandeling van het testosterontekort. Voor de infertiliteitsbehandelingen maakt men gebruik van een techniek waarbij de nog aanwezige zaadcellen uit de testikel worden gehaald (Testicular Sperm Extraction) en testosteron wordt opgehoogd m.b.v. TRT.

Conclusie

Zorgverleners dienen zodanig getraind te zijn dat zij zowel somatische als psychosociale zorg kunnen aanbieden. De zorgverlener dient up-to-date en cultureel competent te zijn en dient ervaring te hebben met verschillende genderidentiteiten en seksuele minderheden.

De geboden zorg dient evidence based te zijn. Kwalitatief onderzoek naar de lived experience van KS-patiënten kan informatie opleveren die de zorg voor deze patiënten kan verbeteren. Basaal wetenschappelijk, genetisch en endocrinologisch onderzoek kunnen een mogelijk platform zijn voor een betere organisatie van de zorg aan deze kwetsbare groep patiënten.

** De naam Harry wordt in de context van dit verhaal gebruikt voor het Klinefelter Syndroom.

*** LGBTQIA is een verzamelnaam voor seksuele minderheden: Lesbian, Gay, Bisexual, Transgender, Questioning, Intersex, Asexual

Literatuur

- Kennedy C. **Mindfulness**. WCS Nieuws, 2016;3:39-41.
- Kennedy C. **Cultuur en de Huid**. WCS Nieuws, 2019;4:12-15.
- Rowlands S, Amy JJ. **Preserving the Reproductive potential of Transgender and Intersex people**. European J of Contraception & Reproductive Health Care, 2018;1:58-63.
- Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, et al. **Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism**. J Endocrinol Invest, 2017;40:123-134.
- Bearely P, Oates R. **Recent advances in managing and understanding Klinefelter Syndrome**. F1000Research, 2019;112:1-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6352920/>
- Shirashi K, Matsuyama H. **Klinefelter Syndrome: from pediatrics to geriatrics**. Reprod Med Biol, 2019;18:140-50.
- Zöller B, Jianguang J, Sundquist J, et al. **High risk of venous thromboembolism in Klinefelter Syndrome**. J Am Heart Assoc, 2016;5(5):e003567.

8. Dillon S, Aggarwal R, Harding JW, et al. **Klinefelter's Syndrome (47,XXY) among men with systemic lupus erythematosus.** Acta Paediatr, 2011;100(6):819-23.
9. Gattringer C, Scheurecker C, Höpfl R. **Association between venous leg ulcers and sex chromosome anomalies in men.** Acta Derm Venereol, 2010;90:612-15.
10. Shanmugam VK, Tsagaris KC, Attinger CE. **Leg ulcers associated with Klinefelter's syndrome: a case report and review of the literature.** Int Wound J, 2012;9(1):104-7
11. Crous-Boe M, Harrington LB, Kabrhel C. **Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism.** Semin Thromb Hemostat, 2016; 42(8): 808-20.
12. Raymakers JA, Kreutzer HJA, Schneeberger P. **Interpretatie van medisch laboratorium onderzoek,** hoofdstuk 19:205-12, 2005 Bohn Stafleu van Loghum, Houten
13. Turrif A, Levy HP, Biesecker B. **Factors associated with adaptation to Klinefelter syndrome: The experience of adolescents and adults.** PatientEducation and Counseling, 2015;98:90-5.
14. Hanna ES, Cheetham T, Fearon KB. **The lived experience of Klinefelter Syndrome: A Narrative Review of the literature.** Frontiers in Endocrinology, 2019;825 (10):1-5.

* Kees Kennedy, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden