



U.Z. GENT  
UZ GENT  
19168

**auxipress**  
Media Monitoring & Analyses



**Patient Care (nl)**

01.09.2008

Circulation: 14500

12a00c

Page: 7-11

2390

KINDERGENEESKUNDE/ENDOCRINOLOGIE

# Aanpak van cryptorchidie bij het kind:

## state of the art

De aanpak van cryptorchidie bij het kind is grondig gewijzigd. Vroeger werd het kind meestal doorverwezen voor hormonale behandeling rond de leeftijd van twee jaar. Nadat aan het licht kwam dat er vanaf het tweede levensjaar schade optreedt aan de niet-ingedaalde testikel, is het beleid wat meer agressief geworden met heelkundige orchidopexie tussen de leeftijd van zes maanden en één jaar.

**M. COOLS**

REDACTIONELE COÖRDINATIE: K. VAN DE VELDE

**E**en cryptorche of niet-ingedaalde testikel is een testikel die zich op geen enkel ogenblik stabiel op de bodem van het scrotum bevindt. Een niet-ingedaalde testikel moet onderscheiden worden van een retractiele testikel. Die laatste bevindt zich gewoonlijk scrotaal, maar kan tijdelijk uit het scrotum verdwijnen door een samentrekking van de cremasterspier.

Volgens de lokalisatie van de teelbal onderscheidt men de volgende gevallen:

- de *abdominale* testikel bevindt zich abdominaal, binnen het normale indalingstraject en is altijd impalpabel;
- de *inguinale* testikel bevindt zich in het lieskanaal, kan eventueel gepalpeerd worden en naar scrotaal gemanipuleerd worden, maar blijft hier nooit stabiel liggen;
- de *hoog scrotale* testikel bevindt zich ter hoogte van de inguinoscrotale overgang, waar hij gepalpeerd kan worden; de testikel kan eventueel naar scrotaal gemanipuleerd worden, maar blijft hier nooit stabiel liggen;
- de *ectopische* testikel bevindt zich op gelijk welke plaats buiten het normale indalingstraject en kan hier doorgaans gepalpeerd worden (contralaterale scrotum, dijstreek, perineum,...).

Volgens de leeftijd waarop de afwijkende ligging van de teelbal ontstaat, maakt men volgend onderscheid:

- de *congenitale* niet-ingedaalde testikel is niet

ingedaald bij de geboorte ten gevolge van anatomische of hormonale factoren die het normale indalingsproces verstoord hebben;

- de *verworven* niet-ingedaalde testikel was normaal ingedaald bij de geboorte, maar heeft later een cryptorche positie aangenomen.

In deze laatste groep onderscheidt men verder:

- de *primair verworven* niet-ingedaalde testikel of *opstijgende (ascending) testis*, waarbij de cryptorche positie ontstaat op kinderleeftijd ten gevolge van het niet meegroeien van de ductus spermaticus tijdens het normale groeiproces van het kind; dat is vaak te wijten aan een fibreuze rest van de processus vaginalis;
- de *secundair verworven* niet-ingedaalde testikel of "*gevangen*" teelbal zit verstrikt in littenweefsel dat ontstaan is ten gevolge van een eerder doorgemaakte operatie of ontstekingsproces.

### EXPRESINFORMATIE

**Congenitale cryptorchidie komt voor bij 2 tot 4% van de à terme neonati. Bij prematuur geboren kinderen loopt de incidentie op tot 20%. Risicofactoren zijn een erfelijke aanleg, omgevingsfactoren en de aanwezigheid van anti-androgenen en xeno-oestrogenen in het milieu door vervuiling. Genetische en hormonale stoornissen zijn zeldzaam.**

## Incidentie en risicofactoren

Congenitale cryptorchidie komt voor bij 2 tot 4% van de à terme neonati. Bij prematuur geboren kinderen loopt de incidentie op tot 20%. Postnataal kan de cryptorche testikel nog indalen rond de leeftijd van 3 tot 6 maanden. Dat is dan een gevolg van de gonadotrofine- en testosteronpiek die geassocieerd wordt met de minipuberteit bij jongens. Na de postterme leeftijd van 6 maanden valt geen spontane indaling meer te verwachten. Op de leeftijd van één jaar is de incidentie nog 1,1%. Over de *ascending testis*, een aandoening die in feite nog maar recent werd beschreven, zijn geen incidentiecijfers bekend. Toch wordt vermoed dat dit ongeveer drie keer zo vaak voorkomt als congenitale cryptorchidie.

Cryptorchidie komt in bepaalde families vaker voor. Er is dus een zekere erfelijke aanleg. Daarnaast spelen omgevingsfactoren een rol (seizoensgebonden factoren, blootstelling aan licht, voeding, ...). Genetische en hormonale stoornissen (mutaties in het *insulin-like factor 3* of zijn receptor, numerieke afwijkingen van de geslachtschromosomen, defect van de androgeenreceptor, ...) zijn zeldzaam. Ze moeten alleen opgespoord worden bij geassocieerde symptomen zoals uitgesproken hypospadie.

De aanwezigheid van anti-androgenen en xeno-oestrogenen in onze industriële en met pollutie bedreigde omgeving heeft waarschijnlijk een veel belangrijkere invloed. Deze stoffen, waarvan de meest bestudeerde de ftalaten zijn, verstoren het intra-uteriene hormonale evenwicht. Dat leidt niet alleen tot een verstoord indalingsproces van de teelbal, maar ook tot een

verminderde anogenitale afstand, en een verhoogde kans op geassocieerde pathologie zoals hypospadie, verminderde zaadkwaliteit en teelbalkanker. Dit geheel van problemen wordt soms benoemd met de term testiculair dysgenesiesyndroom.<sup>1-3</sup>

## Complicaties

De twee belangrijke complicaties van cryptorchidie zijn een afname van de zaadkwaliteit en een verhoogde kans op het voorkomen van teelbalkanker.

### ■ EXPRESINFORMATIE

**Vooraf na een voorgeschiedenis van bilaterale cryptorchidie wordt een duidelijk verminderde zaadproductie vastgesteld. Orchidopexie op jonge leeftijd verhoogt de kans op een normale zaadproductie op volwassen leeftijd. Twee tot drie procent van de mannen met een voorgeschiedenis van cryptorchidie wordt getroffen door teelbalkanker.**

## Afname van de zaadkwaliteit

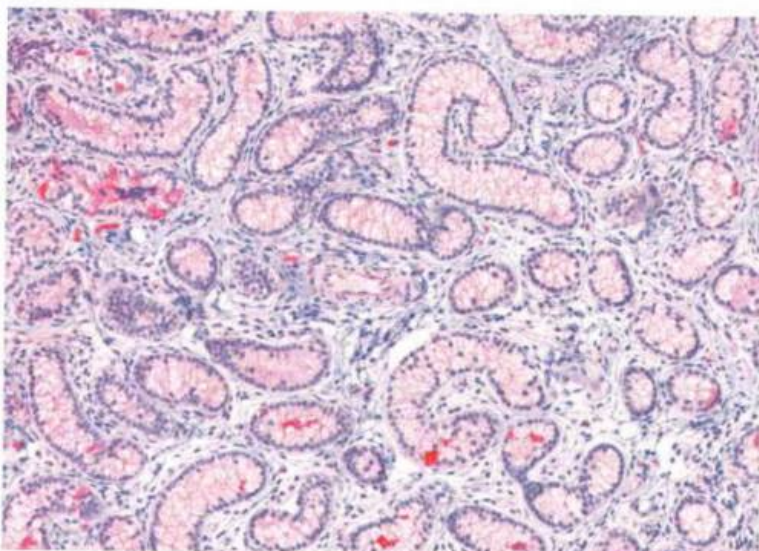
De afname van de zaadkwaliteit kent twee oorzaken. Prenataal en onmiddellijk postnataal is er een belangrijk verlies aan vroege kiemcellen omdat ze onvoldoende gevoed en gesteund worden door de omliggende Sertoli-cellen. Dat heeft te maken met een suboptimaal microklimaat. Later brengt ook de hogere lichaamstemperatuur secundaire schade toe aan de resterende kiemcelpopulatie.

Een duidelijk verminderde zaadproductie wordt voornamelijk vastgesteld na een voorgeschiedenis van bilaterale en niet na unilaterale cryptorchidie. Ook het aantal nakomelingen lijkt alleen in het eerste geval verminderd. Het uitvoeren van een orchidopexie op jonge leeftijd verhoogt de kans op een normale zaadproductie op volwassen leeftijd aanzienlijk. Een eenzijdig niet-ingedaalde testikel blijkt in de praktijk weinig gevolgen te hebben voor de fertiliteit.

## Verhoogd risico van ontwikkeling van teelbalkanker

Twee tot drie procent van de mannen met een voorgeschiedenis van cryptorchidie wordt getroffen door teelbalkanker. Het gaat hierbij om kiemceltumoren, het zogenaamde seminoma en non-seminoma. Deze tumoren ontstaan uit maligne primordiale kiemcellen, de vroege voorlopers van de uiteindelijke zaadcellen. Men neemt aan dat

**Afbeelding 1** - Teelbalbiopsie bij een jongen van 3 jaar oud met een intra-abdominaal gelokaliseerde teelbal. Kiemcellen kleuren rood aan in de VASA-kleuring (VASA is een immuun-histochemische merker voor kiemcellen). Het aantal kiemcellen is duidelijk verlaagd: in de meeste buisjes worden geen kiemcellen teruggevonden, sommige buisjes bevatten één of twee kiemcellen (gemiddeld vindt men op deze leeftijd 1 kiemcel per dwarse tubulusdoorsnede). VASA-kleuring, 100X.



deze cellen de eigenschappen om te ontaarden reeds verwerven tijdens het intra-uteriene leven ten gevolge van een verstoord rijpingsproces. Deze verstoring wordt veroorzaakt door de suboptimale omgeving en de verstoorde interactie met de Sertoli-cellen. De premaligne cellen organiseren zich eerst in een voorloperletsel, een carcinooma *in situ*. Dat kan jarenlang blijven bestaan zonder invasief te worden, maar groeit uiteindelijk in 100% van de gevallen uit tot een invasieve tumor.

Omdat een aantal veranderingen van de kiemcellen zich al tijdens de intra-uteriene ontwikkeling voordoen, zal vroege orchidopexie het verhoogde risico niet tot een normaal peil herleiden. Het staat wel vast dat het risico aanzienlijk toeneemt naargelang de testikels hun cryptorche positie langer behouden. Bij een blijvende intra-abdominale ligging van de testikels loopt het risico zelfs op tot 40%.

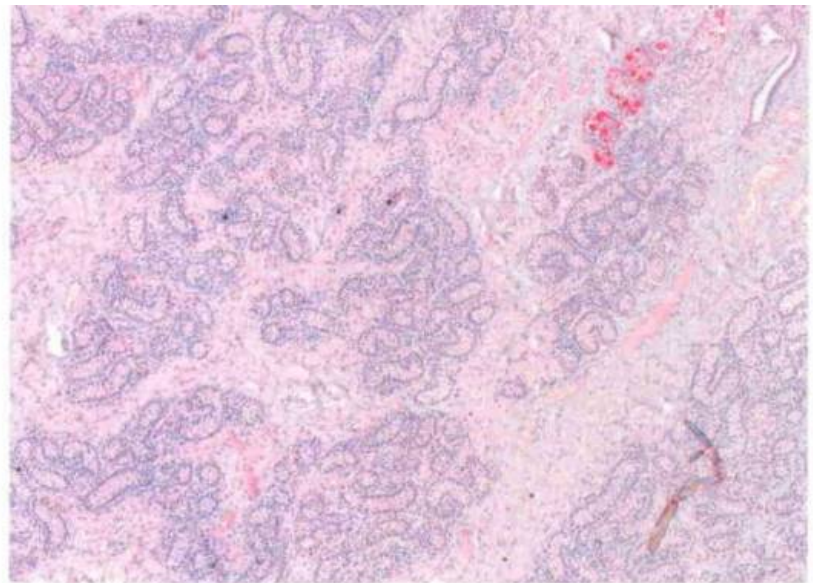
#### ■ EXPRESINFORMATIE

**Op de leeftijd van twee jaar wordt nog maar in 10% van de niet-ingedaalde testikels een normaal aantal spermatogonia teruggevonden. De kiemcelpopulatie begint zes maanden na de geboorte in belangrijke mate af te nemen. In de niet-ingedaalde testikel wordt tot lange tijd na de geboorte een verhoogde expressie van foetale genen aangetroffen. Ze zouden aan de basis liggen van het verhoogde tumorrisico.**

### Pathologische veranderingen in de niet-ingedaalde testikel

Onderzoek heeft aangetoond dat de kiemcelpopulatie in een onvolledig ingedaalde testikel in belangrijke mate begint af te nemen vanaf 6 maanden na de geboorte. Op de leeftijd van twee jaar wordt nog maar in 10% van de niet-ingedaalde testikels een normaal aantal spermatogonia teruggevonden.<sup>4</sup> Dit proces wordt ook zeer duidelijk bij revisie van biopsiemateriaal afkomstig van cryptorche testikels (zie afbeeldingen 1 en 2).

De kiemcellen die bewaard blijven, ondergaan een vertraagd rijpingsproces in vergelijking met kiemcellen in normaal ingedaalde testikels. Dat komt tot uiting in een verlengde en verhoogde expressie van foetale genen tot lang na de geboorte. De expressie van deze genen, waarvan OCT3/4 de belangrijkste is, dooft normaal ten laatste uit rond de geboorte. In cryptorche testi-



kels blijft de expressie nog lang nadien zichtbaar (afbeelding 3). Men neemt aan dat een aantal van deze genen fungeren als oncogenen. Ze zouden aan de oorsprong liggen van het verhoogde tumorrisico.<sup>5,6</sup> Ook andere letsels, zoals micro-lithiasis en fibrose van de testes worden frequent gezien.

#### ■ EXPRESINFORMATIE

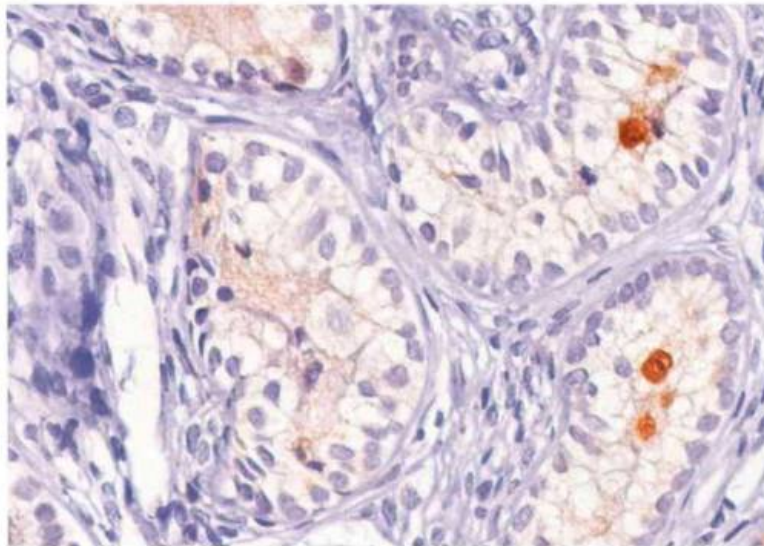
**Een aantal recente studies wijzen op de schadelijke effecten van hormonale behandeling, de traditionele eerstelijnsaanpak van cryptorchidie. Over de spontane evolutie van retractiele testikels zijn weinig gegevens bekend. Een derde zou evolueren naar opstijgende testikels, wat een waakzame houding vraagt. In afwachting van meer gegevens blijft orchidopexie op het ogenblik van de diagnose de meest gerechtvaardigde houding bij een verworven ascending testis.**

### Niet-heelkundige opties

Traditioneel werd in de eerstelijnsaanpak van cryptorchidie een hormonale behandeling voorgesteld met intramusculaire injecties van humaan choriogonadotrofine<sup>a</sup> (HCG) of met een LHRH-analoog voor intranasaal gebruik. Van deze hormonale behandelingen is al langer bekend dat de succesratio nogal beperkt is: meta-analyses schatten de kans op succes in op maximum 20%. Succes is mogelijk voornamelijk toe te schrijven aan de indaling van retractiele, en dus niet van cryptorche testikels.

**Afbeelding 2** – Teelbalbiopt bij een jongen van 8 jaar oud met een inguinaal gelokaliseerde teelbal. Kiemcellen kleuren rood aan in de TSPY-kleuring (TSPY is een immuun-histochemische merker voor vroege kiemcellen). Kiemcellen zijn nagenoeg volledig verloren gegaan in deze teelbal. Er is slechts een klein eilandje van enkele buisjes overgebleven waarbinnen de kiemcellen (voorlopig) konden overleven. TSPY-kleuring, 50X.

a. Pregnyl



**Afbeelding 3** – Teelbalbipt bij een jongen van 1,5 jaar oud met een intra-abdominale testikel. Er zijn nog verschillende OCT3/4-positieve (=bruingekleurde) cellen aanwezig, wat abnormaal is voor de leeftijd. Deze cellen zijn onvoldoende uitgerijpt. OCT3/4-kleuring, 400X.

Onder het motto 'baat het niet, dan schaadt het ook niet' heeft men vooral in Europa lang vastgehouden aan deze hormonale kuren als eerste optie, om zo heerkunde te vermijden of uit te stellen. De orchidopexie is immers ook niet zonder gevaar. Naast de klassieke verwickelingen gekoppeld aan de algemene narcose, is er ook het risico van testisatrofie ten gevolge van beschadiging van de neurovasculaire bundel. Afhankelijk van de expertise van het centrum kan dit voorkomen in tot 5% van de gevallen.

Een aantal recentere studies wijzen echter op de schadelijke effecten van hormonale behandeling. Het plots wegvallen van testosteron na afloop van de kuur, zou leiden tot een golf van inflammatie en apoptose van de kiemcellen. Hierdoor gaat nog een bijkomend deel van de resterende kiemcelpopulatie verloren.<sup>7,8</sup>

Deze onderzoeksresultaten hebben in Europa tot de consensus geleid dat hormonale behandeling niet langer gerechtvaardigd is als eerstelijnsbehandeling van cryptorchidie bij het kind.<sup>9</sup> Een mogelijke uitzondering hierop is een duidelijk hypogonadotroop hypogonadisme tijdens de periode van de minipuberteit. Hormonale behandeling kan ook toegepast worden als pre-operatieve voorbereiding in geval van gerelateerde uitgesproken hypospadie. De bedoeling is hier om meer en beter gevasculariseerd weefsel te verkrijgen, wat het functionele en esthetische eindresultaat en de wondheling ten goede komt.

In sommige centra wordt een LHRH-analoog gebruikt als adjuvante behandeling na orchidopexie in een poging de overblijvende kiemcellen versneld te doen uitrijpen. Deze aanpak is onvoldoende onderbouwd door de beschikbare gegevens om routinematig te worden toegepast en is alleen verdedigbaar in onderzoeksverband.<sup>9</sup>

Weinig gegevens zijn bekend over de spontane evolutie van retractiele testikels. Eén grote studie leert dat ongeveer 1/3 spontaan indaalt na een follow-upperiode van drie jaar, 1/3 retractiel blijft en 1/3 evolueert naar een *ascending testis*.<sup>10</sup> Omdat er geen overtuigende argumenten zijn die wijzen op een verminderde fertiliteit, een schadelijk temperatureffect of een verhoogd risico van kiemceltumoren, is de actuele houding dat een retractiele testikel geen behandeling behoeft. Vooral de bevinding dat een belangrijk deel van de retractiele testikels toch evolueert naar een *ascending testis*, pleit voor waakzaamheid. Een jaarlijkse klinische controle is zeker gerechtvaardigd.<sup>9</sup>

Over de aan te nemen houding bij een verworven *ascending testis* bestaat er meer controverse. Recente onderzoeksgegevens wijzen erop dat een opstijgende teelbal in driekwart van de gevallen toch spontaan een stabiele scrotale positie inneemt tijdens het G3-stadium van de puberteit ten gevolge van het grotere teelbalvolume. Het testiculaire volume is ook meestal normaal.<sup>11,12</sup> De onderzoeksdata zijn echter beperkt en er zijn momenteel geen langetermijnsfollow-upgegevens beschikbaar. In afwachting hiervan blijft orchidopexie op het ogenblik van de diagnose de beste houding.<sup>9</sup>

#### ■ EXPRESINFORMATIE

**Er is geen plaats meer voor de hormonale behandeling van cryptorchidie. Orchidopexie is steeds de eerste keuze in de aanpak van niet-ingedaalde testikels. Ze wordt bij voorkeur uitgevoerd tussen de leeftijd van zes maanden en één jaar door een gespecialiseerd team.**

#### De Scandinavische consensus

In 2006 werd op een bijeenkomst van Scandinavische specialisten (kinderartsen, pathologen, chirurgen, onderzoekers,...) in teelbalpathologie een consensus opgesteld. Intussen lijkt de consensus ook in de rest van Europa algemene ingang te vinden. De consensus leunt nauw aan bij de houding die men momenteel in de VS voorstaat met betrekking tot niet-ingedaalde testikels. Het document is gebaseerd op de hoger beschreven onderzoeksgegevens. De belangrijkste principes worden samengevat in tabel 1.

– Er is geen plaats meer voor hormonale behandeling. Heerkunde is steeds de eerste keuze in de aanpak van niet-ingedaalde testikels.

Tabel 1: Voorgestelde aanpak van cryptorchidie

toestand van de teelbal		voorgestelde behandeling
retractiel		jaarlijkse follow-up
NIT	congenitaal	orchidopexie tussen 6 maanden en 1 jaar oud hypogonadotroop hypogonadisme = hormonale behandeling?
NIT	verworven, primair (=ascending testis)	controversieel orchidopexie bij diagnose=consensus spontane indaling in puberteit afwachten?
NIT	verworven, secundair	orchidopexie

NIT: niet-ingedaalde testikel.

- Orchidopexie wordt bij voorkeur uitgevoerd tussen de leeftijd van 6 en 12 maanden om vroegtijdig verlies van kiemcellen te voorkomen.

- Orchidopexie bij een kind jonger dan 1 jaar dient steeds uitgevoerd te worden in een gespecialiseerd centrum door een team van zowel een pediatrisch chirurg of uroloog én een pediatrisch anesthesist. Dat is nodig om het operationele risico gekoppeld aan de jonge leeftijd van het kind te beperken.

- Op latere leeftijd krijgt een orchidopexie die wordt uitgevoerd door een pediatrisch team steeds de voorkeur op een orchidopexie uitgevoerd in een niet-gespecialiseerd centrum. De ingreep dient echter verplicht uitgevoerd te worden door een gespecialiseerd pediatrisch team in geval van bilaterale cryptorchidie, een niet-palpeerbare teelbal of een recidief na vroegere orchidopexie. Dat geeft de beste kansen op het behoud van een functionele teelbal.

- In afwachting van verdere studies wordt adjuvante hormonale behandeling na heilkunde niet aanbevolen.

- Eveneens in afwachting van verdere studies blijft heilkunde bij diagnose de eerste keuze voor de *ascending testis*.

- In geval van retractiele testikels is een jaarlijks follow-uponderzoek aanbevolen om de evolutie naar een opstijgende teelbal tijdig op te sporen.

## Besluit

De laatste jaren is de aanpak van cryptorchidie bij het kind grondig gewijzigd. Vroeger ging de voorkeur uit naar een veeleer afwachtende houding. Het kind werd doorverwezen vanaf de leeftijd van twee jaar. Er werd gestart met hormonale therapie in een poging om heilkunde te vermijden. Nu wordt een wat meer agressief beleid voorgesteld. Heelkundige orchidopexie is de eerstekeuzebehandeling tussen de leeftijd van zes maanden en

één jaar. Deze nieuwe richtlijnen worden ingegeven door recente onderzoeksresultaten die erop wijzen dat er vanaf het tweede levensjaar schade optreedt bij de niet-ingedaalde testikel. Toekomstig onderzoek zal uitwijzen of we er met deze nieuwe richtlijnen in zullen slagen om de complicaties van cryptorchidie (verminderde fertiliteit en een verhoogd risico van de ontwikkeling van kiemceltumoren) terug te dringen.

■ Martine Cools is kinderarts-endocrinoloog, Universitair Ziekenhuis Gent, Dienst Pediatrie.

## REFERENTIES

- Swan SH, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect.* 2005 Aug;113(8):1056-61.
- Fisher JS, et al. Human 'testicular dysgenesis syndrome': a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Hum Reprod.* 2003 Jul;18(7):1383-94.
- Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: new epidemiological evidence. *Int J Androl.* 2004 Aug;27(4):189-91.
- Virtanen HE, et al. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism. *Acta Paediatr.* 2007 May;96(5):622-7.
- Cools M, et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev.* 2006 Aug;27(5):468-84.
- Oosterhuis JW, et al. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer.* 2005 Mar;5(3):210-22.
- Cortes D, et al. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol.* 2000 Apr;163(4):1290-2.
- Dunkel L, et al. Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *The Journal of clinical investigation.* 1997 Nov 1;100(9):2341-6.
- Ritzen EM, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr.* 2007 May;96(5):638-43.
- Agarwal PK, et al. Retractable testis-is it really a normal variant? *J Urol.* 2006 Apr;175(4):1496-9.
- Hack WW, et al. Natural course of acquired undescended testis in boys. *Br J Surg.* 2003 Jun;90(6):728-31.
- Sijstermans K, et al. Puberty stage and spontaneous descent of acquired undescended testis: implications for therapy? *International journal of andrology.* 2006 Dec;29(6):597-602.