DR. K. GILL EN D. A. C. M. HAMMERSTEIN*

Dystopia testis, een complexe puzzel

Verslag van een literatuurstudie

Dystopia testis of niet-scrotale testis, als verzamelbegrip voorgesteld voor de afwijkende lokalisatie van de testis, kan de huisarts voor uiteenlopende vragen stellen met betrekking tot optimaal onderzoek en behandeling. Het tijdstip van behandeling is van belang voor de fertiliteit, de predispositie voor maligne ontaarding, de psychoseksuele ontwikkeling en het cosmetisch effect. Er bestaat onvoldoende duidelijkheid over de etiologie, het natuurlijk beloop en de nomenclatuur van de onderscheiden indalingsstoornissen. Wél bestaat de indruk dat maldescente testes een relatief grote kans op maligne ontaarding vertonen, onafhankelijk van een eventuele orchidopexie. De meeste auteurs zijn van mening, dat op éénjarige leeftijd 0,7 tot 0,8 procent van de jongens een dystopie van één of beide testes vertoont. In verband met de fertiliteit zijn velen van hen voorstander van een vroege behandeling. Bij de aanvang van het tweede levensjaar wordt hormonale behandeling aanbevolen, diagnostisch dan wel therapeutisch. Indien dit geen resultaat oplevert, is chirurgische behandeling geïndiceerd: ectope testes worden doorgaans in het zesde levensjaar geopereerd.

Inleiding

Ik weet alles half en van die helft weet ik de helft niet zeker.

Wim Kan

Ongeveer 15 jaar geleden verzocht de eerste auteur van dit artikel enkele specialisten van het Academisch Ziekenhuis te Leiden een eensluidend antwoord te formuleren op zijn vraag: 'Wanneer moet ik wat doen bij jongens met een maldescensus testis?' Het antwoord luidde: 'Wachten tot het begin van de puberteit, vervolgens een à twee Pregnyl®-kuren en bij geen resultaat verwijzen voor operatie'.

Het leek alsof althans één controverse in de geneeskunde was opgelost, maar allengs bleek dat het advies geen eeuwigheidswaarde had. Daarom werd de vraag onlangs wederom voorgelegd aan een kinderarts, een uroloog, een kinderchirurg, een endocrinoloog en een fertiliteitsdeskundige. De antwoorden leverden echter geen consensus op – reden om de literatuur te bestuderen.

Sinds *Hunter* in 1762 voor het eerst cryptorchisme beschreef en LeComte in 1851 op het verband wees tussen niet ingedaalde testes en bepaalde testistumoren,[2 3] is zeer veel onderzoek verricht; het is zelfs de vraag of één mens in staat zou zijn alle histologische, endocrinologische, genetische, epidemiologische, pediatrische, embryologische, urologische, chirurgische en experimentele onderzoeken op hun merites te beoordelen. Dit feit neemt niet weg dat de huisarts een adequaat antwoord wil geven op de vraag, welke behandeling op welke leeftijd geadviseerd kan worden.

De cruciale vragen voor de huisarts hebben betrekking op het type dystopie, het benodigde onderzoek, de aangewezen behandeling in relatie tot de fertiliteit, de predispositie voor maligne ontaarding, de psychoseksuele ontwikkeling en het cosmetische effect.

Aanleg en indaling van de testes

De aanleg van de gonade vindt plaats in de vijfde/zesde week na de conceptie ter hoogte van het zesde thoracale segment.[7-10] Vanuit deze craniale aanleglokalisatie vindt een caudaalwaartse migratie plaats – de descensus internus – die tijdens de vijfde maand wordt voltooid. De testis ligt dan juist abdominaal van de annulus inguinalis internus.

Hierna volgt in de zevende maand de descensus externus: de testis daalt nog steeds retroperitoneaal via het lieskanaal, over het os pubis in het scrotum, waarbij een sterke verkorting van het gubernaculum optreedt (*figuur 1*). Deze indalingsfase wordt gewoonlijk rond de geboorte voltooid, hetgeen onder meer blijkt uit de verhoogde prevalentie van perinataal nog niet voltooide indalingen bij prematuren en het inhaaleffect dat daarna optreedt.[8]

Volgens de huidige inzichten zijn de intra-uteriene gonadotrofinesecretie en de ongestoorde ontwikkeling van de epididymis en zijn fusie met de testis de belangrijkste regelende factoren voor een normale indaling.[22-30] Zij zijn echter onvoldoende ter verklaring van de unilaterale retentie, zodat men daarnaast een intrinsieke testisfactor of primaire dysgenesie aanneemt.[2 31 32]

Etiologie

Indalingsstoornissen worden algemeen gerekend tot de congenitale anomalieën.[11] Een afwijkende aanleg van het gubernaculum wordt beschouwd als primaire oorzaak van ectopie; bij pseudoectopie wordt een mechanische hindernis door een aanlegstoornis van de fascie van Scarpa als oorzaak aangemerkt (*figuur 2b*).[33-36] Een belangrijk verschil tussen ectopieën en retenties is het feit, dat alleen bij retenties hypoplastische testes en funiculi voorkomen, en wel frequenter naarmate de retentie hoger is gelokaliseerd; ectopische testes zijn altijd normaal van grootte, hoewel zonder behandeling in latere jaren een secundaire degeneratie kan optreden.

Vooralsnog wordt aangenomen dat de retentie multifactorieel wordt bepaald. Allereerst zijn er ten minste 21 chromosomale afwijkingen bekend, waarbij retentie in sterk verhoogde mate optreedt. Bovendien blijkt 14 procent van de patiënten met een indalingsstoornis afkomstig te zijn uit families waarin deze afwijking verschillende malen voorkomt, zodat een erfelijke tendens wordt vermoed.[37 38] Deze indruk wordt versterkt door het frequent voorkomen van cryptorchisme als onderdeel van een multipel genetisch defect in combinatie met afwijkingen van de urinewegen en het genitaalapparaat, zoals epispadie of hypospadie.[32 38 39] Ook endocrinologische stoornissen van de gonadotrofine en androgene secretie zijn als mogelijke oorzaak genoemd.[21 38 40-42] De werkelijk primaire oorzaak van retentie blijft vooralsnog duister.

Nomenclatuur

Laag-retractiele testes

De vele begrippen die rond de gestoorde indaling worden gebruikt, zijn weinig strak gedefinieerd en worden vaak door elkaar gehanteerd.[43-51] In de praktijk

* Beide auteurs zijn huisarts; zij zijn tevens verbonden aan het Instituut voor Huisartsgeneeskunde van de Rijksuniversiteit Leiden, als respectievelijk hoogleraar huisartsgeneeskunde en wetenschappelijk medewerker.

betekent de term dystopia testis (= niet-scrotale testis), dat nadere aandacht voor een mogelijk bedreigde testis is geboden.

In veruit de meeste gevallen gaat het om de laag-retractiele testis (*figuur 3*). Deze berust op de volstrekt fysiologische cremasterreflex en behoeft geen behandeling. De testis is hierbij door prikkeling van de scrotaalhuid of de huid van de binnenzijde van de dij (direct of via kou of trauma in de nabijheid) terechtgekomen in een hoog opgetrokken positie, meestal in de superfasciale ruimte. De laag-retractiele testis zal bij goed uitgevoerd onderzoek meestal tot op de bodem van het scrotum zijn te brengen. Toch kan een erg levendige of langdurige reflex zeer veel differentieel-diagnostische problemen opleveren.

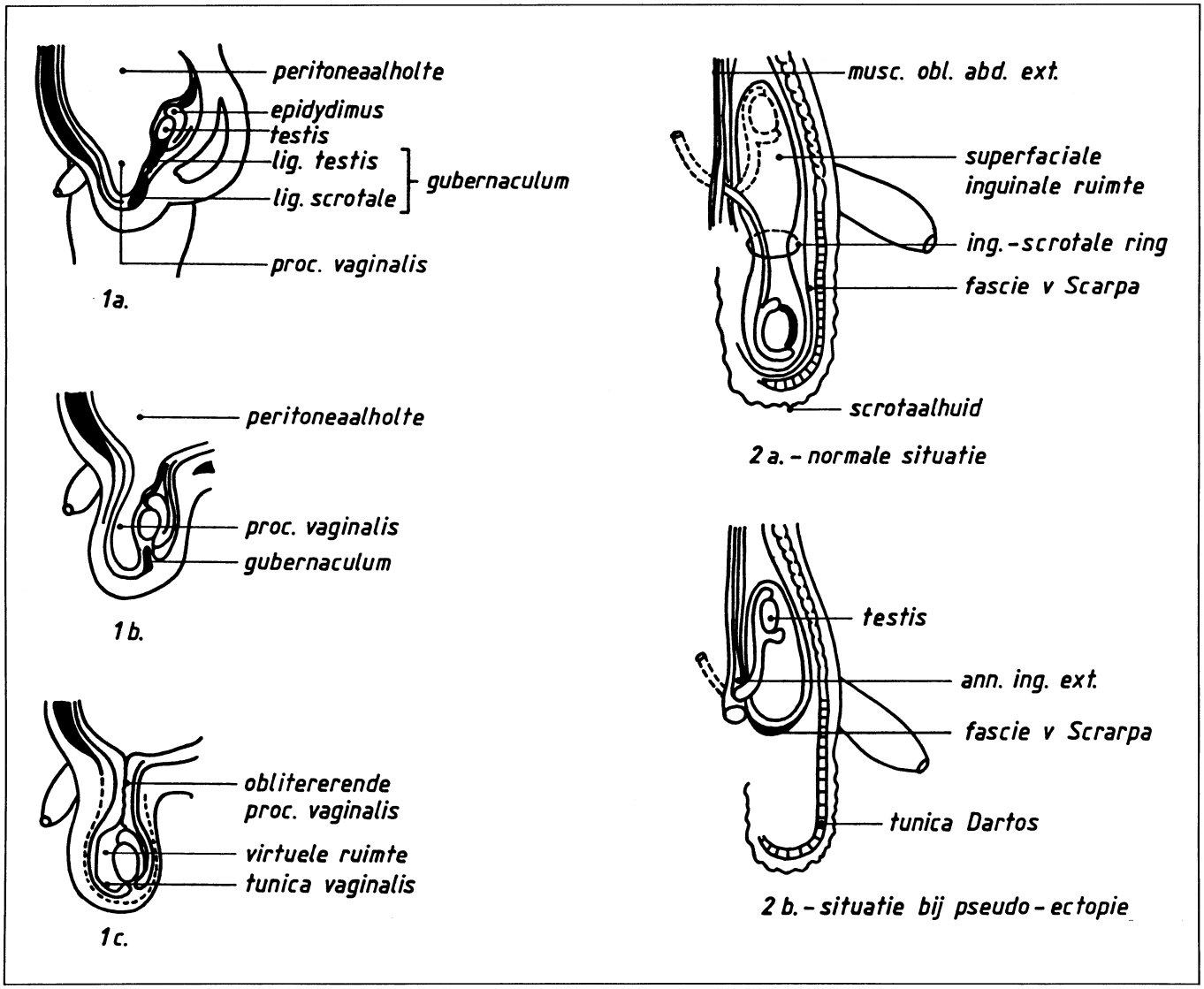
De eerste weken post partum is de cremasterreflex nog niet aanwezig en de volgende twee tot vier maanden is hij nog erg zwak. Gedurende deze periode overheerst de moederlijke hormonale invloed op de scrotale lokalisatie van de testis. Indien een scrotale lokalisatie eenmaal is vastgesteld, zal een latere dystopische lokalisatie van de testis zonder meer als fysiologisch kunnen worden bestempeld.[11 55] Dit gegeven is van belang, gezien het feit dat het aantal orchidopexieën thans het viervoudige bedraagt van wat op epidemiologische gronden mag worden verwacht.[56-63]

Retentio en ectopia testis

Indien bij een dystopische lokalisatie retractiliteit is uitgesloten, is er sprake van maldescensus testis. Deze kan worden onderverdeeld in twee hoofdgroepen: de retentio en de ectopia testis (*figuur 3*).

Een retentio testis is een stremming in het normale traject van de indaling, optredend in het abdomen, in het lieskanaal of hoog in het scrotum. Bij een ectopia testis daarentegen is de testis na de passage door het lieskanaal afgeweken van het normale traject van de indaling, en verdwaald in het subcutane weefsel rond de annulus externus. Evenmin als bij de laag-retractiele testis is er sprake van een primaire dysgene-

Figuur 1 *(links). De indaling van de testes.* **Figuur 2a** *(rechtsboven). De normale situatie.* **Figuur 2b** *(rechtsonder). De situatie bij pseudo-ectopie.*



sie: de testis is primair goed aangelegd en dus palpabel.

Ectopieën worden onderscheiden in 'ware' en pseudo-ectopieën (*figuur 3*). Behoudens de ook al zeldzame perineale ectopie, komen de ware ectopieën slechts als rariteiten voor.[64-71] Pseudo-ectopie (*figuur 2a*) onderscheidt zich van de ware ectopie door een andere etiologie.[43] Hierbij wordt gedacht aan een mechanische hindernis van fasciale origine (Scarpa), waarbij de testis als het ware omgeklapt komt te liggen, ventraal op het lieskanaal.

Bij de retentio testis komt vaak primaire dysgenesie van de testis voor, en wel frequenter naarmate de descensus op een meer craniaal niveau stagneert. Van cryptorche retentie mag worden gesproken, indien bij herhaald en zorgvuldig lichamelijk onderzoek geen testis kan worden gepalpeerd. Deze groep bestaat per definitie uit alle abdominale en vrijwel alle inguinale retenties, maar paradoxaal genoeg ook uit die niet-cryptorche retenties die met zeer grove dysgenesie gepaard gaan.

Epidemiologie

Over de prevalentie van maldescensus testis bestaat in de literatuur eveneens een (te) grote variatie. Het is wel duidelijk dat de prevalentie per leeftijdsgroep verschilt. Tot aan de puberteit lijkt een daling van de prevalentie met het stijgen van de leeftijd onbetwist. Het onderzoek van de Engelse chirurg *Scorer*[8] is een voorbeeld van sporadisch beschikbaar longitudinaal onderzoek van enige omvang. In zijn serie pasgeborenen die binnen de vierde dag post partum werden onderzocht en daarna verder werden vervolgd, komt hij tot een prevalentie van niet-ingedaalde testes van 2,7 procent bij de 3312 à terme, en van 21 procent bij de 300 prematuur geborenen. Voor de gehele groep bedraagt de prevalentie 4,3 procent. Na een jaar is de prevalentie voor beide groepen afgenomen tot 0,8 procent.

Scorer gaat uit van de hypothese dat hierna geen verdere indaling optreedt. Sterker nog, uit zijn gegevens blijkt spontane indaling in de eerste drie levensmaanden op te treden, daarna nauwelijks meer. In recentere literatuur vallen hierover weliswaar andere geluiden te beluisteren,[50 74-76] maar de meeste auteurs zijn het met *Scorer* eens dat de 'true incidence' op eenjarige leeftijd 0,7 à 0,8 procent bedraagt;[44 47 49 57 77 78] zo is de opvatting van *Hoogendoorn* dat driekwart van de in 1968-1975 uitgevoerde orchidopexieën onnodig was, gebaseerd op de door *Scorer* vermelde incidentie.[56]

Ook omtrent de onderverdeling in het voorkomen van enkelzijdige versus dubbelzijdige maldescensus, worden zeer verschillende getallen gevonden. Volgens de Amerikaanse legerstatistiek zou een verhouding van 5:1 te bestaan.[76] *Scorer* vindt 10 procent bilaterale maldescensus en een licht overwicht van de rechtszijdige unilaterale maldescensus.[8] Volslagen in tegenspraak hiermee is de bewering dat ongeveer 30 procent een bilaterale maldescensus heeft.[79]

Hoewel de door *Scorer* geproduceerde cijfers als de tot dusver meest betrouwbare worden beschouwd, zijn zij waarschijnlijk niet in alle opzichten geheel correct. Dat in zijn serie geen enkele ware ectopie voorkomt, valt nog te rijmen met de gegevens van *Jones* over een serie van 450 achtereenvolgende operaties met drie ware ectopieën. Dat *Scorer* bij slechts 25 procent een pseudo-ectopie vindt, terwijl *Jones* tot ruim 65 procent komt, roept echter vragen op.[48]

Een gedeeltelijke verklaring is de overaccentuering door *Scorer* van het door hem gehanteerde diagnostische criterium: de afstand in centimeters tussen symphysis en – onder voorzichtige tractie maximaal caudaalwaarts getrokken – testis. De verschillen met *Jones* zijn echter zo groot, dat dit niet de enige verklaring kan zijn. Aannemend dat de gemiddelde leeftijd van de door *Jones* geopereerde patiënten vijf jaar of meer bedraagt, zou een tweede verklaring kunnen zijn dat na het eerste jaar alsnog spontane indaling van retente testes optreedt (dit dus in tegenstelling tot de opvatting van *Scorer*).

Intussen is het voor alle auteurs een uitgemaakte zaak dat geen enkele vorm van ectopie ooit alsnog spontaan indaalt. Een ectopie geldt tenslotte als een primaire chirurgische indicatie, daar de mechanische oorzaak van de belemmering elke hormonale behandeling zinloos maakt. Een en ander is niet in tegenspraak met ons respect voor de verzuchting van *Scorer* over de 'descensus' ná de puberteit: 'such is NOT descent, it is genital enlargement'.

Het lijkt erop dat spontane indaling van het eerste tot het twaalfde levensjaar mogelijk is bij een aantal van de na het eerste jaar retente testes. Wellicht treedt deze 'vertraagde indaling' dysproportioneel frequenter op in de eerste levensjaren. Omtrent het optreden van de spontane indaling tijdens de puberteit kan worden gesteld dat deze door vrijwel geen onderzoeker wordt verwacht.[75 79-82]

Diagnostiek

De diagnostiek van dystopia testis berust hoofdzakelijk op lichamelijk onderzoek. Een volgens uniforme diagnostische criteria uitgevoerde registratie van de testes-status tijdens het onderzoek van de pasgeborene en het vervolgen van de niet (geheel) ingedaalde testes door de huisarts, zou waarschijnlijk nogal wat overbodige orchidopexieën kunnen voorkomen.[53 54]

Het onderzoek gedurende de eerste drie levensmaanden is door twee omstandigheden van groot belang; allereerst is de cremasterreflex nog niet ontwikkeld, maar bovendien vindt in deze periode het leeuwedeel van de spontane indalingen post partum plaats (ongeveer 70 procent). Indien de aanwezigheid van de testis op de bodem van het scrotum in de eerste maanden eenmaal is vastgesteld, zal eventuele latere afwezigheid veilig als lage retractiliteit kunnen worden geïnterpreteerd, tenzij in de tussentijd een liesbreukoperatie heeft plaatsgevonden, waarna secundaire retentie van een laag-retractiele testis in het operatiegebied zou kunnen optreden.[83]

Gezien de prevalentie van anorchie zal de Pregnyl®-test een in de huisartspraktijk slechts zelden gebruikt diagnostisch hulpmiddel zijn. Een eveneens zelden gebruikt hulpmiddel is de orchidometer, een soort rozenkrans van testikelvormen in opklimmende grootte, waarmee het volume van de testis naar leeftijd geobjectiveerd kan worden.

Voor de diagnostiek is van belang dat de grootte van de testis, de lengte van de funiculus en de ontwikkeling van de scrotaalhuid bij ectopie normaal zijn, terwijl zij bij retentie vaak in ontwikkeling zijn achtergebleven. Bovendien wordt de retentie in een groot deel van de gevallen begeleid door een hernia inguinalis lateralis, die al door *Hunter* als een 'descensive' factor werd aangemerkt.[2]

Het lichamelijk onderzoek moet

plaatsvinden in een goed verwarmd vertrek, terwijl de patiënt bij voorkeur staat en/of hurkt; de arts moet er op letten dat zijn handen warm zijn. Bij ernstige twijfel tussen retentie en retractiliteit kan men ten minste één van de onderzoeken uitvoeren, terwijl de patiënt hurkt in een warm bad; dit vereist een huisbezoek.

Inspectie en palpatie

Inspectie dient aan de palpatie vooraf te gaan; men lette hierbij op de aan- of afwezigheid van secundaire geslachtskenmerken in relatie tot de leeftijd, op congenitale afwijkingen speciaal van de uitwendige urinewegen, op de vulling van iedere scrotaalhelft, de kwaliteit van de bijbehorende scrotaalhuid (atrofie wijst op retentie) en op eventuele zwellingen in de liezen of de directe omgeving van het scrotum.

Palpatie begint met het plaatsen van de duim en wijsvinger van de niet-palperende hand om de hals van het scrotum; een eventueel naar boven schietende testis kan zo worden 'opgevangen'. Beide scrotumhelften worden vervolgens onderzocht op de aan- of afwezigheid van de testis. De aanwezige testis kan worden beoordeeld op vorm, grootte en consistentie.

Bij een aanwezige testis kan het nodig blijken een lage retractiliteit te onderscheiden van een scrotale retentie. Hiertoe meet men de afstand in centimeters van de bovenzijde van de symphyse tot het centrum van de onder voorzichtige tractie zo ver mogelijk scrotaalwaarts gemanipuleerde testis. De – arbitraire – afstand waarbij van laag-retractiele testis gesproken mag worden, bedraagt voor zuigelingen en schoolgaande kinderen 7-8 cm; indien deze verplaatsing slechts tot 4 cm (bij zuigelingen) c.q. 6 cm (bij schoolgaande kinderen) mogelijk is, wordt gesproken van scrotale retentie.[11 44]

Indien de palperende hand afwezigheid van de testis in één of beide scrotaalhelften vaststelt, worden de vingertoppen van deze hand even mediaal van de betreffende spina iliaca anterior superior geplaatst. Vervolgens glijden de aangedrukte vingertoppen langs de bovenzijde van het ligament van Poupart naar het os pubis en de top van de scrotumhals, waar duim of wijsvinger van de niet-palperende hand een eventueel tevoorschijn gebrachte of al aanwezige testis opwacht.

In een dergelijk geval worden, naast de grootte van de testis, ook de mate van beweeglijkheid (in cm) en de mogelijke bewegingsrichting(en) zorgvuldig bepaald, daar de pre-operatieve diagnose hier in overwegende mate van afhangt. De volgende mogelijkheden kunnen worden onderscheiden:

- Bij beide manoeuvres wordt geen testis gepalpeerd: dit is het geval bij anorchie of aplasie van de testis, bij de abdominale retentie en in het merendeel van de inguinale retenties, aangezien een in het lieskanaal gefixeerde testis zeer moeilijk gepalpeerd kan worden. Bovendien kan er eveneens sprake zijn van een ware testisectopie, zodat het perineum en de omgeving van het scrotum moeten worden geïnspecteerd en gepalpeerd. Ook een levendige cremasterreflex (bij een niet gesloten lieskanaal) kan de oorzaak van de onvindbaarheid zijn; ter uitsluiting hiervan is herhaald onderzoek nodig.
- Bij een of beide maoeuvres wordt de testis wél gepalpeerd; er zijn dan nog verschillende diagnosen mogelijk: vooral het inguino-scrotale overgangsgebied herbergt, zoals uit *figuur 3* kan worden afgeleid, dystope testes van allerlei soort. Indien men tijdens de eerste manoeuvre de testis naar boven voelde schieten, zal men veelal te maken hebben met de (laag-)retractiele vorm.

Differentiatie van de scrotale retentie volgt dan door de al genoemde meting van de testis-symphyse afstand.[43 44] Indien men bij de tweede manoeuvre de testis kan 'uitstrijken' uit het lieskanaal, zal men eerder met scrotale retentie te maken hebben; ook in dat geval wordt, ter uitsluiting van de (lage) retractiliteit, de testis-symphyse afstand gemeten. Als omstreden onderscheid tussen scrotale retentie en retractiliteit geldt in de literatuur ook de reactie na loslaten van een door tractie zover mogelijk caudaalwaarts gemanipuleerde testis: indien deze meteen naar boven schiet, zou het om een geretineerde testis gaan.

Arbitrair wordt in dit artikel de overgang van inguinale naar scrotale retentie aangenomen, indien de testis bij de tweede manoeuvre het lieskanaal geheel kan verlaten. Men kan in deze situatie echter ook nog te maken hebben met de in *figuur 3* onder I en J genoemde vormen van pseudo-ectopie. Het laatste type zal echter niet in, maar latero-dorsaal langs het scrotum dalen; een onderscheid met het onder N genoemde type ware ectopie ligt in de fixatie via een fibreuze streng, die veelal bij de ware ectopie aanwezig is.[33 65]

Indien men tijdens de tweede manoeuvre een testis palpeert in het lieskanaal die niet valt 'uit te strijken', zij men voorzichtig hieraan het predikaat inguinale retentie te geven. Allereerst ligt het in de verwachting dat, zo men de inguinale retentie zou kunnen palperen, deze in veel gevallen kleiner van afmeting is dan normaal. Bovendien zal een inguinale retentie vaak in de bewegingsrichting van het lieskanaal zijn gefixeerd.

Differentiatie van met name de superfasciale pseudo-ectopie kan, behalve op voorgaande gronden, ook geschieden, doordat de beweeglijkheid in de richting loodrecht op het lieskanaal groter is dan bij de inguinale retentie. Indien de testis de 'derde' annulus, de inguino-scrotale ring, kan passeren, sluit dit zeker een pseudo-ectopie uit.[34 48]

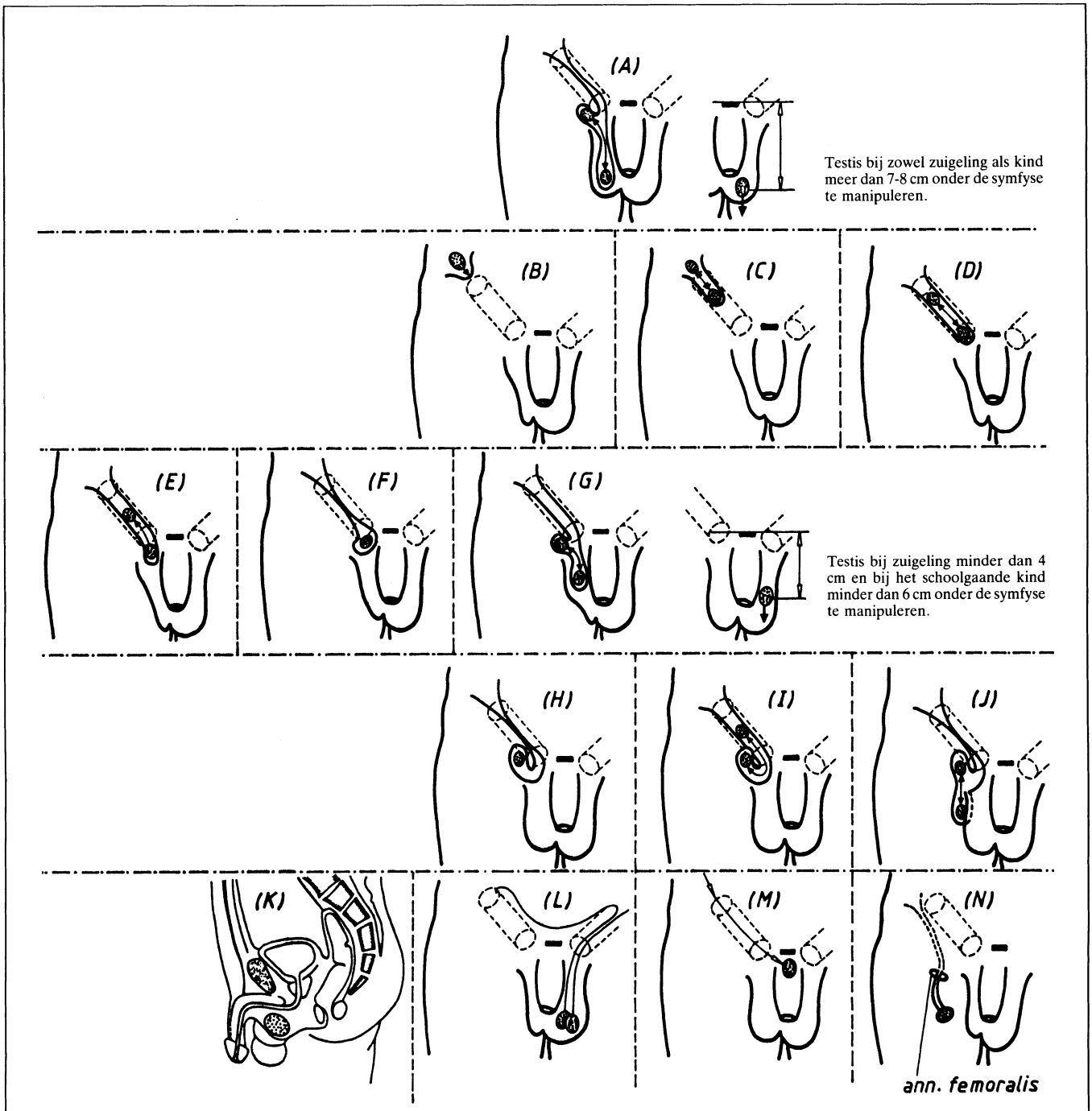
Voor de diagnostiek is de uitgangspositie van de testis van minder belang dan de mogelijkheden in bewegingsuitslag en bewegingsrichting. Hoofdzaak is, gezien de consequenties voor de behandeling, de retenties te onderscheiden van de overige vormen, waarbij men rekening mag houden met het gegeven dat hier een aantal uitermate zeldzame vormen onder zitten. Bij de diagnostiek van een unilaterale retentie kan nogal eens compensatoire hypertrofie van de contralaterale testis worden vastgesteld.[84]

Dystopie en maligniteit

Geschat wordt dat in ons land jaarlijks 2 tot 3 per 100.000 mannen een testistumor ontwikkelen, hetgeen neerkomt op ongeveer 150 tot 200 nieuwe gevallen per jaar.[88]

Na de eerste beschrijving van het verband tussen cryptorchisme en maligne degeneratie door LeComte, vond *Grove* in 1954 dat 8-15 procent van de patiënten met een maligne testistumor een cryptorche testis in de voorgeschiedenis had.[90] *Wobbes et al.* vonden bij 12 van 230 patiënten (5,2 procent) met een testismaligniteit een 'undescended' testis, terwijl *Fonger et al.* bij 53 van 646 patiënten (8,2 procent) met een testismaligniteit een 'maldescended' testis in de anamnese vaststelden.[86 91]

Figuur 3. *Dystopia testis.*



Toelichting

A – laag-retractiele testis

Retentio testis

B – abdominalis
C – 'entrant' inguinaal
D – midden inguinaal
} Retentio testis inguinalis } Cryptorchismus

E – 'emergent' inguinaal
F – 'at the pubic tub.'
G – 'high scrotal'
} Retentio testis scrotalis

Ectopia testis

H – superfasciale ectopie
I – 'emergent' peudo-ectopie
J – inguino-perineale pseudo-ectopie
} Pseudo-ectopia

K – perineale ectopie
L – transscrotale ectopie
M – penodorsale ectopie
N – crurale of femorale ectopie
} Ware ectopia

Volgens verschillende literatuurgegevens zou de kans op maligne ontaarding van een niet ingedaalde testis 10 tot 48 maal groter zijn dan bij een normaal ingedaalde testis.[88 92] *Martin and Menck* maken in dit verband nog onderscheid tussen de intra-abdominale en inguinale testis. Zij berekenen dat de eerste vorm een vijfvoudige kans op maligne degeneratie heeft ten opzichte van de tweede vorm.[93] Voorts blijkt dat orchidopexie het risico op maligne ontaarding niet doet afnemen.[88 92] Het voordeel van de operatie, nog afgezien van de fertiliteitsoverwegingen, schuilt in het feit dat een eventuele maligne degeneratie vroeger en trefzekerder in het scrotum dan in het abdomen kan worden gediagnostiseerd. De orchidopexie levert in dit geval weer wel het nadeel van een veranderd patroon van lymfogene metastasering op.

Belangrijke vragen blijven: op welke leeftijd begint de maligne ontaarding bij de niet goed ingedaalde testis, hoe groot is de kans daarop voor de verschillende typen indalingsstoornissen, en in hoeverre is er een relatie met de leeftijd waarop orchidopexie werd uitgevoerd?

De intra-abdominale retentie lijkt het grootste risico te lopen.[94] Vooral de bilaterale vorm lijkt bijzonder vatbaar; indien in een van de testes maligne ontaarding optreedt, is de kans hierop in de andere testis 1 op 4.[95] Vanaf het 25e levensjaar blijkt al maligne ontaarding van de retente testis te worden gevonden. Op grond hiervan wordt geadviseerd bij alle patiënten met cryptorchisme, na de puberteit orchidopexie te verrichten.[92]

Dit advies wijkt echter af van dat van *Altman and Malament*.[96] Op basis van een literatuurstudie over 123 patiënten met een carcinoom van de testis, ontwikkeld ná orchidopexie, pleiten zij voor operatie vóór de schoolleeftijd. *Wobbes et al.* gaan nog verder als zij stellen dat, indien na het 12e jaar de testis niet is ingedaald, geen indicatie tot orchidopexie meer bestaat. Indien de andere testis normaal is, kan volgens hen beter worden overgegaan tot orchidectomie.[85 86]

Dit fenomeen van tegenstrijdige meningen kwamen wij bij de bewerking van dit artikel regelmatig tegen. Over de etiologische factoren van de maligne ontaarding bij cryptorchisme is, voor zover wij konden nagaan, nog niets bekend. Ook hebben wij tevergeefs gezocht naar publikaties waarin de mogelijke verschillen in het optreden van maligne ontaarding bij retentie en ectopie werden onderzocht. Gezien de geringe kans kan, ondanks een verhoogde vatbaarheid, de retentie vooralsnog niet worden gezien als een precancereuze toestand, zodat op deze grond een orchidopexie niet gerechtvaardigd is.[97]

Samenvatting

Nomenclatuur. Indien bij een dystopische lokalisatie retractiliteit is uitgesloten, is er sprake van maldescensus testis. Deze kan worden onderverdeeld in twee hoofdgroepen: de retentio en de ectopia testis. Een retentio testis is een stremming in het normale traject van de indaling, optredend in het abdomen, in het lieskanaal of hoog in het scrotum. Bij een ectopia testis daarentegen is de testis na de passage door het lieskanaal afgeweken van het normale traject van de indaling.

Epidemiologie. In de literatuur varieert de prevalentie van indalingsstoornissen in het eerste levensjaar tussen de 0,7 en 3,3 procent. Bij prematuur geborenen is dat percentage beduidend hoger, maar 3 maanden post partum is dit verschil geheel verdwenen. Anorchie komt slechts zeer zeldzen voor (bij 2 procent van alle bij herhaling niet palpabele testes).

Diagnostiek. Bij elke mannelijke pasgeborene is het van groot belang de testisstatus op te maken en te registreren, en bij afwezigheid van een of beide testes herhaaldelijk te vervolgen. Zonder testis-status voor de eerste 3 maanden post partum kan men een cremasterreflex nooit geheel uitsluiten als oorzaak van de ontbrekende testis; in voorkomende gevallen is herhaaldelijk en onder speciale condities uitgevoerd gericht onderzoek (bij voorkeur door de huisarts) een minimale voorwaarde om deze mogelijkheid toch uit te sluiten.

Maligniteit. Maldescente testes lijken een 10 tot 50 maal zo grote kans op maligne ontaarding te vertonen als normaal ingedaalde testes. Vooralsnog lijkt preventieve orchidectomie, gezien de geringe totaal-kans per individu, echter een wel erg zware maatregel.

(In)fertiliteit. De infertiliteit bij dubbelzijdige en de verminderde fertiliteit bij enkelzijdige stoornissen van de indaling staan vast. Of primaire dan wel secundaire schade van de testis hiervoor verantwoordelijk is, blijft onduidelijk. De verbetering die hierin kan worden bereikt door hormonale of operatieve behandeling, is onvoldoende duidelijk geëvalueerd. De verdere vervroeging van vooral de operatieve behandeling moet genuanceerd en met enige scepsis worden bekeken.

Dystopie en (in)fertiliteit

Algemeen wordt aangenomen dat onbehandeld dubbelzijdige cryptorchisme een vrijwel zekere infertiliteit betekent, terwijl in unilaterale gevallen de fertiliteit niet meer dan 30-70 procent van normaal bedraagt.[50] Tegen de achtergrond van het totale fertiliteitsprobleem moet worden bedacht dat 9 procent van de paren met kinderwens onvrijwillig kinderloos blijft. Volgens *Gooren* is hiervan 25 procent aan een exclusief mannelijke of vrouwelijke factor toe te rekenen en 50 procent aan een combinatie van beide.[98] Aan de mannelijke factor sec ligt een grote verscheidenheid van oorzaken ten grondslag, waarin de maldescensus een onbekend aandeel heeft.

Fertiliteit kan in longitudinale onderzoeken naar progenituur worden bestudeerd, hetgeen in een volledig monogame samenleving de hardste norm is. Dit geldt echter niet voor infertiliteit, aangezien de vrouw hier eveneens aan bijdraagt.[46] Men stelt zich bij de evaluatie van de fertiliteit na behandeling veelal tevreden met testisbiopsieën, spermatogrammen dan wel met de grootte en lokalisatie van de testis. De voorspellende waarde van elk van deze criteria verschilt nogal, hetgeen een juiste interpretatie van de onderzoeksresultaten op dit terrein beperkt.

Mancini et al. verrichtten cytologisch onderzoek op unilaterale cryptorche testes en vergeleken dit met de contralaterale scrotale testes van 40 patiënten. Zij vergeleken deze tevens met 55 testes van mannen van dezelfde leeftijd met een normale indaling. De cryptorche testes vertoonden een stilstand in de ontwikkeling van het kiemepitheel en de Sertolicellen. Tijdens de puberteit werden fibrotische veranderingen in het stroma waargenomen. Zowel de cryptorche, de contralaterale als de normaal ingedaalde testes vertoonden, op welke leeftijd dan ook, geen veranderingen van de Leydigcellen. Zij concluderen

dat een stilstand in de ontwikkeling verantwoordelijk is voor de irreversibele beschadiding die bij cryptorche testes op volwassen leeftijd wordt waargenomen.[99]

Scorer vond in een literatuuroverzicht een grote variabiliteit in het succes van orchidopexie. Hij veronderstelt dat zich in deze groepen wisselende aantallen retractiele testes bevonden. Zijn parameter was het spermatogram, waarbij bedacht moet worden dat azoöspermie ook in de normale populatie voorkomt. Volgens *Scorer* ziet het ernaar uit, dat het nog vele jaren zal duren, alvorens we een goed inzicht hebben in de fertiliteit na orchidopexie. Hij is van mening dat degeneratie van de retente testis onvoorspelbaar is.[11]

Hecker et al. onderzochten 471 biopten van maldescente testes en zagen rond het tweede levensjaar duidelijke veranderingen in zowel het kiemepitheel als het aantal spermatogonieën, en wel in negatieve zin. Zij zagen deze veranderingen echter ook in de contralaterale ingedaalde testes, een bevinding die tot op heden onverklaard is. Zij concluderen op grond van hun onderzoek dat maldescente testes voor het tweede jaar dienen te worden geopereerd, waarbij in de zeldzame gevallen dat unilaterale maldescente testes niet in het scrotum kunnen worden gebracht, orchidectomie moet worden verricht.[101]

Een soortgelijke conclusie rapporteerden *Lipschultz et al.* in hun onderzoek bij 29 mannen tussen de 21 en 35 jaar, waarbij orchidopexie was verricht tussen het 4e en 12e levensjaar wegens unilaterale 'undescended' testes. Zij vonden een daling van het aantal spermatozoën en een stijging van de respons van het follikel stimulerend hormoon op de Pregnyl®-test, in vergelijking met normale mannen. Beide onderzoeken wijzen uit, dat de spermatogenese na orchidopexie abnormaal is en dat mannen met een unilaterale 'undescended' testis een dubbelzijdige abnormaliteit vertonen.[102]

Jones is op grond van biopsieën en spermatogrammen van oordeel, dat de beste leeftijd voor operatieve behandeling het 4e-5e levensjaar is. Daarna dreigt 'poor development and small prospect of spermatogenesis'.[48]

Butenandt und Knorr pleiten op grond van veranderingen in 'maldescente' testes na het tweede jaar voor een vroege behandeling. Bij een behandeling op latere leeftijd vonden zij in 28 procent van de gevallen een 'subfertiel' aantal spermatozoën.[47]

Laron et al. vervolgden 30 jongens met een compensatoire testishypertrofie, en vonden dat een testiculaire insufficiëntie in de geslachtsrijpe fase hierdoor niet wordt voorkomen.[84]

Eldrup and Steven onderzochten de concentratie van spermatozoën in ejaculaten van mannen, die op de kinderleeftijd een hernia inguinalis operatie (n=11), een unilaterale orchidopexie met homolaterale herniotomie (n=3) of een unilaterale orchidopexie (n=1) hadden ondergaan. Zij vonden extreem lage concentraties van spermatozoën in de ejaculaten van de mannen die een unilaterale orchidopexie hadden ondergaan. Hoewel het slechts vier patiënten betrof, suggereert volgens de auteurs een orchidopexie voor de puberteit geen verbetering van de fertiliteit op latere leeftijd.[106]

Conclusie

De resultaten van deze publikaties overziend, kan men concluderen dat het nog ontbreekt aan een goed uitgevoerd en gestandaardiseerd onderzoek naar de fertiliteit van mannen die in hun jeugd een behandeling voor goed omschreven vormen van dystopie hebben ondergaan. De elementaire vraag of primaire dysgenesie, dan wel secundaire schade door de afwijkende lokalisatie, verantwoordelijk is voor de verminderde fertiliteit, is vooralsnog niet beantwoord. Het temperatuurverschil tussen abdominale, inguinale en scrotale lokaties wordt als de belangrijkste factor gezien van het milieu exterieur van de testis in relatie tot de spermatogenese. Zo is vastgesteld dat alleen al een episode van koorts de spermatogenese voor een episode van 7-8 weken significant doet dalen.[109]

Een onopgeloste vraag blijft in hoeverre de dysgenetische factor eveneens van toepassing is op de ectopie. *Mack et al.*, die hierover als vrijwel enigen publiceerden, geven aan dat deze factor bij histologische vergelijking bij ectopie minder van toepassing lijkt te zijn dan bij retentie, hetgeen in overeenstemming is met het van klinische zijde gerapporteerde verschil in fertiliteitsprognose tussen deze beide vormen van maldescensus.[110]

Behandeling

Over de behandeling van maldescensus is eveneens veel gepubliceerd. Soms wordt het tijdstip van de behandeling bepaald door een van de complicaties van de maldescensus, zoals een begeleidende hernia lateralis of een torsio testis. Het is een ervaringsfeit dat de hernia, die van de complicaties het frequentst optreedt, voornamelijk in de eerste twee levensjaren als beslismoment voor een – gelijktijdige – orchidopexie fungeert. In de overige gevallen van maldescensus dient een rationele kosten/baten-analyse aan de keuze van het tijdstip en type behandeling vooraf te gaan, en wel op basis van adequate diagnostiek. Aan de kostenkant moet, naast het narcoserisico, ook de iatrogene invloed op bijvoorbeeld de voortplantingsfuncties van de testis worden meegewogen.

Een en ander lijkt bij hormonale behandeling, mits niet te hoog gedoseerd, nogal mee te vallen. Ten aanzien van de chirurgische behandeling zijn veel onderzoekers van mening, dat de kans op vasculaire laesies groter is, naarmate de operatie op jongere leeftijd wordt uitgevoerd. Dit stemt tot nadenken over de momenteel bepleite verdere vervroeging van de operatieleeftijd. Voor de ectopieën lijkt dit overbodig, gezien de resultaten die bij operatie op zesjarige leeftijd worden gehaald. In geval van retentie zou men kunnen pleiten voor onderzoek naar het nut van verdere vervroeging van de operatieleeftijd naar het tweede levensjaar. Gezien de verhoogde operatierisico's betekent dit een superspecialistische verwijzing naar een kinderchirurg of kinderuroloog. Ons inziens zou deze indicatie vooralsnog beperkt dienen te blijven tot de cryptorche retentie, en alleen indien de testislokalisatie vanaf de geboorte is gevolgd. Voorafgaand aan een dergelijke vroege verwijzing wordt hormonale behandeling met LHRH-neusspray (Cryptocur®) of Pregnyl®-injecties aangeraden gedurende het tweede levensjaar; ook moet anorchie zijn uitgesloten.

Literatuur

De hier gepubliceerde literatuurlijst is een selectie. Het oorspronkelijke artikel met de volledige literatuurlijst kan worden aangevraagd bij de auteurs, Instituut voor Huisartsgeneeskunde, Wassenaarseweg 71, Leiden; telefoon 071-148333, toestel 4680.

[2] Hunter J. Observations on the testis in the foetus, and on hernia congenita. In: Hunter W, ed. Medical commentaries, Vol. I. London: 1762.
[5] Kleinteich B, Hadziselemovic F, Hesse V, et al. Moderne Peadiatrie. Leipzig: Thieme, 1979.
[8] Scorer CG. The descent of the testis. Arch Dis Childh 1964; 39: 605-9.
[26] Hadziselemovic F. Pathogenesis and treatment of undescended testes. Eur J Pediatr 1982; 139: 255-65.
[30] Marschall F, Shermeta DW. Epididymal abnormalities associated with undescended testis. J Urol 1979; 121: 341-3.
[43] Leliefeld HHJ, Lutzeyer W. Maldescensus testis; diagnose en therapie. Ned Tijdschr Geneeskd 1980; 124: 2043-8.
[53] Gill K, De Boer-Fleischer A. Hoe kijkt de huisarts naar de pasgeborene. Huisarts en Wetenschap 1983; 26: 386-7.
[56] Hoogendoorn D. Stijgende frequentie van orchidopexie [Mededelingen Stichting Medische Registratie]. Ned Tijdschr Geneeskd 1977; 121: 1625-8.
[60] Scholtmeijer RJ. De frequentie van niet normaal ingedaalde testes bij jonge kinderen. Ned Tijdschr Geneeskd 1982; 126: 2303-5.
[62] McIntyre PB, Lennard-Jones JE. The undescended testicle: a continuing failure. Br Med J 1984; 288: 1653.
[63] Chilvers C, Forman D, Pike MC, Fogelman K, Wadsworth MEJ. Apparent doubling of frequency of undescended testis in England and Wales in 9162-81. Lancet 1984; 330-2.
[75] Johnson WW. Cryptorchidism. JAMA 1939; 113: 25-7.
[89] Soebhag R. Testistumoren in Nederland, retrospectief onderzoek van het patiëntenmateriaal van de Nederlandse Commissie voor Testistumoren [Dissertatie]. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1982;
[91] Fonger JD, Filler RM, Rider WD, Thomas GM. Testicular tumors in maldescended testes. Can J Surg 1981; 24: 353-5.
[106] Eldrup J, Steven K. Influence of orchidopexie for cryptorchidism on subsequent fertility. Br J Surg 1980; 67: 269-70.

Nota bene

De positieve invloed van 'loco' preparaten op de kosten van de gezondheidszorg weegt niet op tegen de negatieve effecten op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.
Stelling bij: Ensing GJ. The radio-active labeling of monocyten [Dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1985.

DR. A. PRINS*

Oestrogenen en de kans op ischemische hartziekten na de overgang

Wordt de kans op het krijgen van ischemische hartziekten bij vrouwen na de menopauze wel of niet verkleind door het gebruik van oestrogenen? Recent verschenen over deze controverse twee artikelen in de New England Journal of Medicine. Een samenvatting van de uitkomsten en een advies voor de Nederlandse huisarts.

Inleiding

Mannen hebben een hoger risico op ziekte en dood door cardiovasculaire aandoeningen dan vrouwen: beneden de leeftijd van 65 jaar is deze kans ongeveer 2,5 maal zo groot. Daarna neemt het verschil af en boven de 75 jaar is het geheel verdwenen. Atheromateuse afwijkingen van het coronaire vaatstelsel komen bij vrouwen in de geslachtsrijpe periode minder voor dan bij mannen van dezelfde leeftijd.

Ook met betrekking tot diabetes, hogere leeftijd, hypercholesterolemie, hypertensie en het roken van sigaretten is er een verband met klinische verschijnselen van atherosclerose en de uitgebreidheid en ernst van de atherosclerotische veranderingen. Verder blijken bepaalde risico-indicatoren meer geassocieerd te zijn met atherosclerotische veranderingen in bepaalde organen: hypertensie over het algemeen met atherosclerose van de hersenvaten, roken vooral met atherosclerotische afwijkingen van de aorta en van been- en coronair arteriën.

Een zeer gangbare opvatting is dat vettige substanties, vooral Low Density Lipoproteins-cholesterol (LDL), worden afgezet in de arteriewand. Aangenomen wordt dat een verhoogde concentratie van LDL-cholesterol leidt tot intensivering van deze afzetting. Aan High Density Lipoproteins-cholesterol (HDL) wordt meer de rol toegedacht van transporteur van cholesterol naar de lever, waar het wordt afgebroken; men neemt aan dat HDL een beschermende werking tegen atherosclerose heeft.

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd is het HDL-gehalte van het serum hoger en het LDL-gehalte lager dan bij mannen en bij vrouwen die de menopauze zijn gepasseerd. Mogelijk mede daardoor treden atherosclerotische ziekten bij vrouwen minder frequent en op latere leeftijd op dan bij mannen.[1] Overigens zijn er vermoedelijk nog andere factoren en processen van belang, zoals stollingsfactoren.

De gunstige invloed van het vrouwelijk hormoonprofiel eindigt na de menopauze en het verschil tussen mannen en vrouwen in de prevalentie van ischemische hartziekten is bij 75-jarigen verdwenen.

Recent verschenen in de *New England Journal of Medicine* twee artikelen over het effect op morbiditeit en mortaliteit door cardiovasculaire aandoeningen van de toediening van oestrogenen aan vrouwen in de postmenopauze.

Framingham-studie versus Stampfer et al.

Wilson et al. vervolgden in het kader van de Framingham-studie gedurende acht jaar 1234 vrouwen, in leeftijd variërend van 50 tot 83, die in het verleden oestrogenen hadden gebruikt. Ondanks hun gunstige cardiovasculaire risicoprofiel en de regelmatige controle, deden zich bij deze vrouwen, vergeleken met vrouwen die geen oestrogenen hadden gebruikt, 50 procent meer cardiovasculaire ziekten en bijna tweemaal zoveel cerebrovasculaire aandoeningen voor. Vooral sigaretten rokende oestrogeengebruiksters bleken een verhoogde kans op een myocardinfarct te hebben, terwijl bij niet-rooksters een verhoogde kans op cerebrovasculaire aandoeningen werd gevonden. Er werd overigens geen relatie gevonden tussen oestrogeengebruik en de totale sterfte of de sterfte aan cardiovasculaire aandoeningen.[2]

Het tweede artikel is van *Stampfer et al.* De uitkomsten van deze studie steunen

* Huisarts te Krimpen aan den IJssel.