

Cryptorchidie

Cryptorchidie betekent dat één of beide testikels niet zijn ingedaald. Het is een erfelijke afwijking die bij veel soorten zoogdieren voorkomt. Ook bij de hond komt de afwijking voor.



Ontstaan

In de embryonale fase worden de geslachtsklieren in de buikholte in de buurt van de nieren aangelegd, waarna ze bij het mannelijk dier migreren en uiteindelijk 'buiten het lichaam' in de balzak, het scrotum, terechtkomen. Bij vrouwelijke dieren blijven de geslachtsklieren, de eierstokken, gedurende het hele leven op de plek waar ze werden aangelegd.

Normaal gesproken dalen de testikels binnen tien dagen na de geboorte vanuit de buikholte via het lieskanaal af naar het scrotum. Beide testikels moeten eigenlijk in het scrotum aanwezig zijn op de leeftijd van twee maanden. Maar omdat er in een aantal gevallen daarna toch nog een afdaling plaatsvindt, wordt de definitieve diagnose cryptorchidie pas op de leeftijd van zeven maanden gesteld. De cryptorche testikel kan zich nog in de buikholte bevinden of in het lieskanaal. Na de leeftijd van zeven maanden is het niet meer te verwachten dat de niet afgedaalde testikel alsnog op de juiste plek zal komen.

De oorzaak van cryptorchidie kan een hormonale stoornis zijn. Maar er kan ook sprake zijn van een vormafwijking in het lieskanaal, waardoor de testikelafdeling gehinderd wordt. Ten slotte kan de bindweefselstreng, die vanaf de onderkant van de testikel door het lieskanaal naar het scrotum loopt, op een verkeerde wijze uitgroeien. Al deze abnormaliteiten kunnen genetisch bepaald zijn.

Monorchidie

Er wordt onderscheid gemaakt tussen éénzijdige cryptorchidie, vaak monorchidie genoemd, en tweezijdige cryptorchidie. Soms wordt daarbij verondersteld dat het om verschillende afwijkingen zou gaan. In de

literatuur vinden we ook een enkele melding dat de plek waar de indalende testikels in de buikholte blijven steken van belang zou zijn. Ook daarbij wordt gesuggereerd dat er erfelijk verschillende vormen van cryptorchidie zouden bestaan.

Gevolgen

Een cryptorchide reu is in principe onvruchtbaar, omdat de spermakwaliteit slecht is door de te hoge temperatuur in de buikholte. Rashonden met cryptorchidie worden in ieder geval niet toegelaten tot de fokkerij, ook niet als er sprake is van een éénzijdige cryptorchidie, waarbij de reu nog wel vruchtbaar kan zijn.

Er zijn veel fabeltjes in omloop over cryptorchidie. Zo is jaren beweerd dat een 'binnenbal' door de hoge temperatuur in de buik meer hormonen zou produceren, en dit een oorzaak van hyperseksualiteit en een toename van competitieve agressie tussen reuen onderling zou zijn. Onderzoek heeft echter uitgewezen dat dit lang niet altijd opgaat voor alle cryptorchide reuen. Besluiten om een preventieve castratie uit te voeren vanwege ongewenst gedrag is dus voorbarig.

Er wordt ook beweerd dat een testikel die niet is afgedaald, vatbaar- der zou zijn voor tumoren. Uit wetenschappelijk onderzoek is gebleken dat het verschil in vatbaarheid voor ontwikkeling van maligne (kwaadaardige) tumoren tussen afgedaalde en niet-afgedaalde testikels klein is. Bovendien is de kans op metastasen (uitzaaiingen) niet zo groot (10%). Tumorontwikkeling vindt meestal pas plaats na het zesde levensjaar, hoewel het ook wel eens op driejarige leeftijd is voorgekomen.

Het advies om in alle gevallen – preventief – de niet afgedaalde testikel door middel van een operatie te verwijderen, is dus voorbarig.

Erfelijkheid en selectie

Uit de resultaten van onderzoek bij twaalf rassen met in totaal 11.230 nesten lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat er sprake is van slechts één (major) genenpaar dat verantwoordelijk is voor het ontstaan van cryptorchidie, en dat alle variatie in het voorkomen van de afwijking veroorzaakt wordt door modifierende genen en door milieuomstandigheden.

Er is dus sprake van slechts één genenpaar dat bepaalt of het dier 'gezond' of 'afwijkend' is. We duiden het 'gezonde' gen aan met hoofdletters (CR) en het gen dat de afwijking veroorzaakt met kleine letters (cr). Cryptorchidie vererft autosomaal recessief. Dat betekent dat de dieren vrij (CR CR), drager (CR cr) of lijder (cr cr) kunnen zijn.

In principe is de manier van vererving eenvoudig, want er zijn maar zes verschillende oudercombinaties mogelijk (zie de tabel).

OUDERCOMBINATIES			
OUDERS	NAKOMELINGEN		
	vrij	drager	lijder
CR CR x CR CR (vrij x vrij)	100% CR CR		
CR CR x CR cr (vrij x drager)	50% CR CR	50% CR cr	
CR CR x cr cr (vrij x lijder)		100% CR cr	
CR cr x CR cr (drager x drager)	25% CR CR	50% CR cr	25% cr cr
CR cr x cr cr (drager x lijder)		50% CR cr	50% cr cr
cr cr x cr cr (lijder x lijder)			100% cr cr

Bron: Genetic Counselling Services.

Gecompliceerd

Een probleem bij cryptorchidie is dat het om een zogenaamd 'sex-limited' kenmerk gaat. Vrouwelijke dieren kunnen 'genotypisch cryptorchide' zijn, maar ze laten de afwijking niet zien. Dat maakt de selectie tegen de afwijking moeilijk. We hebben de handicap dat vrouwelijke dieren, behalve drager, ook lijder kunnen zijn, zonder dat wij dat kunnen zien. En daarmee sluiten we niet alleen slechts de helft van de lijders uit van de fokkerij (alleen de mannelijke lijders), we produceren ook nog eens extra dragers en lijders doordat onbedoeld vrouwelijke lijders voor de fokkerij ingezet worden.

Risico inschatten

Indien één van de ouders drager is (CR cr), wordt de helft van de nakomelingen weer drager (de regels 2, 4 en 5 in de tabel). Indien één van de ouders een erfelijke lijder is (cr cr), dan wordt de belasting van de nakomelingen nog groter (de regels 3, 5 en 6 in de tabel).

Het zou dus zomaar kunnen gebeuren dat alle nakomelingen cryptorchide worden nadat een fokker een cryptorchide vader inzet en de pech heeft dat de moeder ook erfelijk cryptorchide is.

Vrouwelijke fokdieren vormen het knelpunt in de selectie tegen cryptorchidie, omdat we de lijders niet kunnen herkennen. We kunnen hooguit de risico's inschatten op basis van hun verwanten.

Een vrouwelijk dier dat een cryptorchide volle broer heeft, heeft een kans van minimaal 75 procent om zelf drager óf lijder te zijn. Hoe groot die kans is, hangt af van de oudercombinatie waaruit zij werd geboren (de regels 4 tot en met 6 in de tabel). Over de erfelijke aanleg van de moeder hebben we vrijwel nooit enige zekerheid, maar die is in ieder geval drager of lijder.

Als de omvang van het ras, van de genenpool, het toelaat, is het aan te bevelen volle zusters van cryptorchide reuen uit te sluiten van de fokkerij.

Mannenoverschot

Al meer dan veertig jaar geleden werd bij honden vastgesteld dat er in de nesten waarin cryptorchide reuen voorkomen, sprake is van een 'mannenoverschot' dan wel een 'vrouwentekort'. Waardoor dit werd veroorzaakt, was onbekend. Er waren alleen maar theorieën.

Sommigen veronderstelden dat de cryptorchide teven in een vroeg-embryonaal stadium zouden sterven. De afwijking zou fataal zijn voor vrouwelijke lijders. Als dit zo zou zijn, dan zou dat consequenties moeten hebben voor de nestgrootte. De nesten waarin cryptorchide reuen werden geboren, zouden dan gemiddeld kleiner moeten zijn dan de overige nesten.

Een andere veronderstelling was dat de cryptorchide reuen mogelijk vrouwelijke dieren zijn die ergens in de vroegste fase van hun ontwikkeling zijn 'ontspoord'. Daardoor zouden ze een mannelijk fenotype zijn gaan ontwikkelen. Als dat zo zou zijn, dan zouden nesten waarin cryptorchide reuen geboren werden, gemiddeld ongeveer even groot moeten zijn als de overige nesten.

Bij beide veronderstellingen waren al kritische kanttekeningen te plaatsen op grond van de resultaten van eerder onderzoek. Beide theorieën konden niet waar zijn, zo veel was bekend.

Onderzoek

Om zicht te krijgen op de manier van vererving, en met name ook op de relaties tussen de genotypen en de

bijbehorende fenotypen, werd een grootschalig onderzoek uitgevoerd. Bij twaalf hondenrassen werden de aantallen van in totaal 11.230 nesten geanalyseerd. In de totale groep van 26.547 reuen en 26.246 teven werden 405 cryptorchide reuen gevonden. Hun ouders werden aangemerkt als 'dragers' en vervolgens werden alle nesten uit twee 'dragers', totaal 619 nesten, vergeleken met de overige nesten.

Verrassend uitkomst

De meest verrassende uitkomst van dit onderzoek was dat de nesten uit twee dragers gemiddeld meer dan een halve pup groter waren dan de overige nesten, meer dan 10% procent. Dat verschil werd vooral veroorzaakt door een gemiddeld groter aantal reuen per nest. Dit grotere aantal reuen gaat samen met heel beperkte afname van het aantal teven in die nesten.

Het lijkt redelijk om te veronderstellen dat die teven tijdens de dracht verloren zijn gegaan door de toegenomen onderlinge concurrentie in de baarmoeder en mogelijk ook tijdens de zoogperiode in de grotere nesten.

Kennelijk hebben nesten (pups) uit twee 'dragere' een selectief voordeel. Anders geformuleerd: als we niet zouden selecteren tegen cryptorchidie, zou de afwijking een steeds grotere verspreiding krijgen in de populatie. De combinaties tussen twee dragere leveren een relatief grotere bijdrage aan de genenpool van de volgende generatie dan de overige combinaties.

Er is dus blijkbaar 'iets', een nog onbekend mechanisme, dat de vitaliteit van nakomelingen van twee dragere positief beïnvloedt. Dit selectieve voordeel wordt maar beperkt tenietgedaan door de steriliteit van de tweezijdig cryptorchide reuen. De eenzijdig cryptorchide reuen zijn gewoon vruchtbaar.

Selectie

Ondanks dat er al vele tientallen jaren wordt geselecteerd tegen cryptorchidie, blijkt het probleem hardnekkig en bijna onuitroeibaar te zijn in vrijwel alle rassen.

Er zijn redenen om tegen de afwijking te selecteren. Behalve dat cryptorchide reuen niet worden toegelaten op shows, is een belangrijker reden dat de niet-ingedaalde testikels een verhoogde kans hebben op tu-morvorming, met alle gevolgen vandien voor het welzijn van het dier.

De basis voor de relatief hoge percentages cryptorchidie bij een aantal rassen werd gelegd bij de vorming, het ontstaan, van de rassen en van de lijnen daarin. Bij het streven om met toepassing van inteelt kenmerken 'vast te leggen', werden ook minder gewenste kenmerken 'vastgelegd', of op z'n minst in hun verspreiding bevorderd. De fokkers meenden dat ze dit soort nare bijeffecten van inteelt de baas konden blijven met selectie tegen de ongewenste kenmerken. Voor cryptorchidie, en daarnaast voor nog een indrukwekkende reeks van erfelijke afwijkingen, blijkt dat niet te lukken.

Grenzen van selectie

Bij de selectie tegen cryptorchidie hebben we inmiddels een beeld van waar we tegen onze grenzen aan lopen. Het probleem is dat we enerzijds de vrouwelijke lijders niet kunnen herkennen, en dus ook niet kunnen uitsluiten, en dat anderzijds de combinatie van dragere een selectief voordeel heeft, waardoor de afwijking extra wordt verspreid. Dat selectieve voordeel is maar klein, maar levert een onmiskenbare bijdrage aan de overleving van de afwijking binnen de populatie.

Indien we tegen een afwijking selecteren door het uitsluiten van lijders, zal in de loop van de opeenvolgende generaties het percentage nieuw-geboren lijders afnemen. Dat geldt ook wanneer we slechts de helft van de lijders (kunnen) uitsluiten van de fokkerij. Dat het cryptorchidie-percentages gedurende vele generaties niet afnam bij nogal wat rassen en lijnen, kan voor een deel worden verklaard met het selectieve voordeel van dragercombinaties.

Er is echter meer aan de hand. Door de manier van fokken, door het systematisch toepassen van inteelt in een te kleine genenpool, wordt de overmatige verspreiding van erfelijke afwijkingen bevorderd. Het percentage dragers in de populatie is een veelvoud van het percentage lijders (bij 1% lijders hebben we 18% dragers, bij 4% lijders zelfs 32% dragers). Bij de uitverkiezing van die ene super-ouder, die een fikse bijdrage mag leveren aan de genenpool van de volgende generatie, is de kans groot dat die toevallig drager is voor cryptorchidie. En daarna, in de combinaties met andere dragers, werkt dat selectieve voordeel in ons nadeel.

En voor zover het lot ons gunstig gezind is, en onze super-ouder is geen drager voor cryptorchidie, dan zal die vast wel drager zijn voor enkele andere van de honderden erfelijke afwijkingen die we bij onze rassen (gaan) tegenkomen. We moeten niet vergeten dat letterlijk elk dier drager is voor vele tientallen erfelijke afwijkingen.

Als we in ons ras erfelijke defecten zoals cryptorchidie willen terugdringen, dan zullen we - waar dat maar mogelijk is - lijders moeten uitsluiten van de fokkerij. Verder doet de fokker er verstandig aan om op zoek te gaan naar de meest onverwante partners voor zijn fokdieren. Daarmee heeft hij de beste kansen op pups zonder erfelijke problemen.

Bronnen:

1. Ed.J.Gubbels en Janneke Scholten, Genetic Counselling Services, december 2009.
2. De Hondenwereld, jaargang 64 (12), december 2009.
3. Drs. A. Westerhuis, WHG Dierenartsen.
4. Journal of the British Veterinary Association, Veterinary Record 2003; Incidence of cryptorchidism in dogs and cats.