

# Vroegtijdige onderkenning van Niet-Ingedaalde Testis (Cryptorchidie)

## Samenvatting

### *Definitie en prevalentie*

Cryptorchidie, of de afwezigheid van minstens 1 testis in het scrotum, is de meest frequente mannelijke urogenitale aandoening, geraamd op 2-9% bij de geboorte. Op de leeftijd van 3 maanden is dit cijfer, dankzij spontane indaling bij 70% van de gevallen gedaald tot 1-2%. In recent cohortonderzoek werd vastgesteld dat de prevalentie tussen de leeftijd van 3 en 24 maanden opnieuw kan stijgen door het optreden van nieuwe (verworven) vormen, en op 24 maanden opnieuw 7% kan bedragen. Dit fenomeen, dat recenter frequenter wordt geobserveerd, wordt “ascensus testis” genoemd.

Naast echte cryptorchidie (afwezigheid van tenminste 1 teelbal in het scrotum, met een normale ontwikkeling en anatomie) kan er ook sprake zijn van ectopische testis, retractiele testis of gliding testis. Cryptorchidie kan uni- of bilateraal (10%) zijn; de niet-ingedaalde testis kan palpabel zijn of niet-palpabel; cryptorchidie kan aangeboren of verworven (ascensus testis) zijn.

### *Etiologie en gezondheidseffecten*

Een niet-ingedaalde teelbal kan geassocieerd zijn met verminderde fertiliteit en een verhoogd risico op teelbalkanker. Vermijden van deze ongewenste effecten is de rationale voor vroegtijdig opsporing van niet-ingedaalde testis, aangezien recent onderzoek leert dat vroegtijdige interventie dit risico kan verminderen.

Oorzaken zijn nog niet volledig opgehelderd, er bestaat een vermoeden van genetische beschadiging en/of blootstelling aan endocriene verstoorders in het eerste deel van de zwangerschap. Ook blootstelling van de vader aan endocriene verstoorders (zoals pesticiden) werd geassocieerd met verhoogd risico op cryptorchidie bij hun zonen. In de literatuur zijn nog andere factoren beschreven, zoals de leeftijd van de moeder, vroeggeboorte, laag geboortegewicht en problemen tijdens de zwangerschap of bevalling (bloedingen, hypertensie, vroegtijdige weeën, keizersnede).

### *Diagnose*

De diagnose van cryptorchidie wordt klinisch gesteld, best uitgevoerd door een ervaren onderzoeker in een rustige (warme) omgeving om het effect van het cremaster reflex te minimaliseren. In geval van congenitale cryptorchidie wordt spontane indaling niet meer verwacht na de leeftijd van 6 maanden. Differentiaal diagnose tussen retractiele testis en echte cryptorchidie is noodzakelijk.

### *Verwijsbeleid en behandeling*

Behandelingsmogelijkheden zijn tweërlei, namelijk hormonaal of operatief.

De succesgraad van een hormoontherapie (met gonadotrofine – releasing hormoon (GnRH) en/of human chorionic gonadotrofine (hCG)) varieert volgens de geraadpleegde studie tussen 6% en 75%, en deze staat daarom ter discussie. Hoewel de klassieke hormonale behandeling met hCG een “evidence level” 1 heeft voor wat betreft de indaling van de testis, wordt aan deze behandeling slechts

een aanbeveling graad C toegekend, omdat ze apoptosis kan veroorzaken en bijgevolg nefast kan zijn voor de toekomstige fertiliteit.

Recent onderzoek leert dat er argumenten zijn om aan de heelkunde “adjuvant” GnRH therapie toe te voorzien. Hiermee zou de fertiliteitsindex kunnen verhoogd worden. Op dit ogenblik heeft dergelijke behandelingsstrategie echter enkel een plaats binnen studieprotocols.

De *European Society for Paediatric Urology* en de *Nordic Consensus on treatment of undescended testes* bevelen aan om bij een congenitale niet-ingedaalde palpabele testis op jonge leeftijd orchidolysis en orchidopexie uit te voeren, via inguinale weg. Volgens de European Society gebeurt dit bij voorkeur tussen 12 en 18 maanden, terwijl de Nordic Consensus aanbeveelt om dit al tussen de leeftijd van 6 en 12 maanden te doen.

De *Nederlandse Werkgroep Kinderurologie* en de *Nederlandse JGZ ontwerprichtlijn niet-scrotale testis* volgen deze aanbeveling van de Nordic Consensus. De succesgraad van deze procedure zou oplopen tot 92%.

Bij niet palpabele testis moet een inguinale chirurgische exploratie geprobeerd worden, met de mogelijkheid om ook een laparoscopie uit te voeren, en moet afhankelijk van de vastgestelde problematiek de teelbal verwijderd of een orchidolysis en orchidopexie uitgevoerd worden.

Ook in een recente richtlijn van het “*Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie*”, mede onderschreven door het “*Deutschen Gesellschaft für Urologie*” en het “*Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin*”, wordt er voor gepleit om niet te wachten op spontane indaling van aangeboren cryptorchidie tot de leeftijd van 1 jaar, maar al vanaf 6 maanden (namelijk in het leeftijdsvenster 6-12 maanden) heelkundige behandeling te starten (AMWF, 2009). In deze richtlijn wordt tevens geadviseerd voor systematisch pre-operatieve hormonale proeftherapie. Afhankelijk van het resultaat hiervan wordt beslist om al dan niet nog een orchidopexie uit te voeren.

Over het beleid bij verworven niet-ingedaalde testis bestaat minder eensgezindheid dan voor de congenitale vorm. Met uitzondering van de JGZ richtlijn, wordt over het algemeen aanbevolen om voor het verwijzingsbeleid geen onderscheid te maken tussen aangeboren en verworven vormen van niet-scrotale testis.

### ***Aanbeveling met betrekking tot het aanbod van preventieve gezondheidszorg in de consultatiebureaus***

Kort na de geboorte, in het kader van een klinisch onderzoek van de pasgeborene, moet nagegaan worden of beide testes scrotaal zijn. Als een of beide testes niet scrotaal zijn wordt in het lieskanaal gezocht. Er wordt gezocht naar tekenen van dysmorphie, zoals o.a. micropenis en hypospadie, maar ook dysmorphe kenmerken buiten het urogenitale gebied.

Deze informatie moet in het kinddossier genoteerd worden, en overgemaakt worden aan de behandelend arts en Kind en Gezin (indien ouders begeleiding in het CB wensen).

De CB-arts onderzoekt het kind minstens 2 maal (en bij voorkeur bij elk consult) beneden de leeftijd van 6 maanden op de aanwezigheid van testes in het scrotum, en dit gebeurt bij voorkeur door dezelfde onderzoeker. Na de leeftijd van 6 maanden gebeurt dit onderzoek alleen op indicatie, bv. bij kinderen die voorheen nooit op een consultatiebureau werden onderzocht. Met het oog op de opsporing van verworven vormen van cryptorchidie die zich pas na de leeftijd van 6 maanden voordoen, wordt een bijkomend systematisch onderzoek van de testes gepland op de leeftijd van 24 maanden.

Het onderzoek bestaat uit een gerichte anamnese en een klinisch onderzoek.

- Anamnese
  - Naast de klassieke gegevens over verloop van zwangerschap en bevalling, wordt expliciet aandacht besteed aan de volgende factoren die geassocieerd worden met een verhoogd risico op niet-ingedaalde testis:
    - Preterme geboorte en laag geboortegewicht
    - Moeder met hoger dan gemiddelde leeftijd
    - Blootstelling van de moeder (en volgens sommige auteurs ook de vader) aan endocriene verstoorders, wat in de praktijk moeilijk te operationaliseren zal zijn omdat ouders zich hiervan meestal niet bewust zijn
  - Heel belangrijk zijn de gegevens over de ligging van de testes kort na de geboorte.
  
- Klinisch onderzoek
  - Uitvoeren in een warme ruimte en met warme handen
  - Bij een liggend kind (eventueel bij oudere kinderen aan te vullen met een onderzoek in hurk- of kleermakerszit)
  - Eerst gebeurt een visuele beschrijving van het scrotum, grootte, symmetrie, aan- of afwezigheid van testes
  - De cremaster reflex wordt geïnhibeerd door de niet-dominante hand vlak boven de symphysis in de liesregio te leggen, vooraleer het scrotum aan te raken
  - De liesregio wordt zacht gemasseerd van craniaal naar caudaal om de testis naar het scrotum te brengen (verschil tussen lymfeknoop en testis kan zo opgemerkt worden)
  - Een retractiele testis zal meestal tot in het scrotum kunnen gebracht worden, maar zal na loslaten door het opwekken van de cremaster reflex (aanraken van de huid van de binnenzijde van dij) terugtrekken in het lieskanaal
  - Een unilaterale niet-palpabele testis en een vergrote contralaterale testis kunnen wijzen op afwezigheid of atrofie. Deze vaststelling is echter niet specifiek en sluit de noodzaak van chirurgische exploratie niet uit.

In het dossier moet naar aanleiding van elk onderzoek een goede beschrijving gegeven worden van de ligging, grootte en uitzicht van de testis.

Bilateraal niet-palpabele niet-ingedaalde testes, in combinatie met micropenis en/of hypospadie, vergt spoedverwijzing naar de kinderarts, ongeacht de leeftijd waarop dit werd vastgesteld (moet normaal gedetecteerd zijn kort na de geboorte) gezien de verhoogde kans op een aandoening van de seksuele ontwikkeling.

Vaststelling van een retractiele testis wettigt een afwachende houding. Indien dit persisteert of gepaard gaat met klachten, moet men verwijzen voor verdere evaluatie, ten laatste vóór de leeftijd van 12 jaar.

In alle andere gevallen volgt een verwijzing naar de huisarts voor verdere diagnostiek en eventuele behandeling, indien na 6 maanden de testis niet scrotaal is.

Ook bij verworven vormen van niet-scrotale testis die pas na de leeftijd van 6 maanden voor het eerst worden vastgesteld, bij onderzoek op indicatie of bij het systematisch onderzoek op de leeftijd van 24 maanden, wordt best verwezen naar de huisarts met het oog op een evaluatie of behandeling op korte termijn nodig is of kan gewacht worden tot in de prepuberale leeftijdsperiode.

# 1. Welke aandoeningen betreft het? Wat is de aard en omvang (incidentie/prevalentie) van deze aandoeningen?

## *Terminologie*

De volgende termen worden gebruikt bij een niet-ingedaalde testis:

- Cryptorchidie
- Testismaldescentie
- Niet-scrotale testis
- Niet-ingedaalde testis  
(Retractiele testis)

## *Definitie*

In algemene termen wordt met cryptorchidie bedoeld: “de afwezigheid van minstens 1 testis in het scrotum”.

De gebruikte definities en classificatie verschillen in belangrijke mate tussen studies, waardoor vergelijking van resultaten niet altijd mogelijk is, en eenduidige richtlijnen voor screening en verdere diagnostiek en behandeling ontbreken (zie verder, onder “indeling in categorieën”).

## *Embryologie*

De embryologische grondslag van cryptorchidie is nog niet volledig gekend, maar de verschillende elementen die een rol spelen zijn de ligamenten (craniaal suspensorium ligament (CSL) en gubernaculum), hormonen (testosterone en Müller Inhiberende Factor (MIF)) en een kleine rol is weggelegd voor de groei van het abdomen en de toename van de intra-abdominale druk in de allerlaatste fase van de indaling. (Hutson, 1997)

De seksuele differentiatie van de mannelijke gonaden en de indaling van de testis verloopt in normale omstandigheden als volgt (Hemelrijck, 2005; Sijstermans, 2009; Hutson, 1997):

- Tijdens de eerste vijf weken van de zwangerschap zijn de gonaden identiek voor beide geslachten;
- In de 7- 8<sup>ste</sup> week vindt differentiatie plaats tussen de mannelijke tractus (het kanaal van Wolf) en de vrouwelijke tractus (het kanaal van Müller). Bij de jongen zal de vrouwelijke tractus worden afgebroken (onder invloed van Müller Inhiberende Factor), en het kanaal van Wolf zich verder ontwikkelen tot testes en epididymis (onder invloed van hormoonproductie door de Leydigcellen in de gonaden);
- 2e maand: begin van de indaling van de testes;
- 3e maand: de testes bevinden zich nabij binnenste ring van lieskanaal en zij ontwikkelen zich verder. De testes blijven tot ongeveer de 7<sup>e</sup> maand in de buikholte;
- 7e maand: verdere afdaling vanuit de buikholte door het lieskanaal over het os pubis in het scrotum;
- Geboorte: de indaling is veelal voltooid (links eerst). De temperatuur in het scrotum is ongeveer 3°C lager dan de lichaamstemperatuur, wat ideaal is voor de aanmaak van spermacellen.

## *Verminderde vruchtbaarheid en teelbalkanker*

Een niet-ingedaalde teelbal kan geassocieerd zijn met verminderde fertiliteit. Na de geboorte wordt de primitieve zaadcel (gonocyt) omgevormd tot een type A spermatogonie op de leeftijd van 4 tot 12 maanden. Bij cryptorchidie wordt dit geïnhibeerd, wat kan leiden tot oligospermie bij pubers. (Hutson, 2005)

Wanneer slechts één teelbal niet is ingedaald geeft dit na behandeling bij vaders geen aanleiding tot minder kinderen in vergelijking met vaders die over twee ingedaalde teelballen beschikken, alhoewel in de eerste groep het aantal spermacellen toch lager zou liggen. Er is evidentie dat de leeftijd waarop behandeld wordt (met orchidopexie) bepalend is voor de kwaliteit van het sperma op volwassen leeftijd, omdat het verlies van germinale cellen groter wordt naarmate de ingreep op latere leeftijd gebeurde. (Virtanen, 2007)

Recente studies tonen aan dat bij gebruik van GnRH in adjuvante setting bij een heelkundige behandeling de fertiliteitsindex verbetert. (Schwentner, 2005) Hierover zijn verschillende behandelingsprotocollen uitgewerkt, die echter in Vlaanderen nog niet omgezet zijn in courante therapie vooral door het niet vlot beschikbaar zijn van GnRH in nasale spray (Kryptocur)(mededeling Prof. P. Hoebeke).

Jongens met een niet-ingedaalde teelbal hebben 4 tot 5 maal meer kans op de ontwikkeling van teelbalkanker. (Ritzén, 2007). De European Society for Paediatric Urology spreekt zelfs van een risico dat tot 20 maal hoger zou liggen in vergelijking met normaal ingedaalde testes, maar dit wordt niet door andere bronnen bevestigd. (Tekgül, 2009) Tien procent van alle testiculaire maligniteit wordt geassocieerd met cryptorchidie. (Gapany, 2008) Vermoed wordt dat de maligniteit wordt veroorzaakt door het achterblijven van enkele gonocyten en dat deze door verhoogde temperatuur muteren en overgaan van carcinoma in situ tot testiskanker. Uit een recente systematische review en meta-analyse van de literatuur werd geconcludeerd dat het uitvoeren van een orchidopexie vóór de puberteit tot daling van het risico op testiskanker leidt. (Walsh, 2007)

### *Epidemiologie*

In verschillende publicaties lopen de geciteerde cijfers van kinderen met een niet-ingedaalde testis uiteen van 1% (Hemelrijk, 2005; Tekgül, 2009), over 2-3% (Leerdam, 2000), tot 3-5% en 2-8% (Boisen, 2004; Preiska, 2005). Cryptorchidie is hiermee de frequentste mannelijke urogenitale afwijking. In 10-20% van de gevallen van cryptorchidie gaat het om een bilaterale vorm.

De sterke verschillen in incidentie volgens auteur zijn waarschijnlijk te wijten aan het verschil in definitie en in het tijdstip van diagnose van cryptorchidie. Bij de geboorte vindt men een prevalentie van 2-9%, en op de leeftijd van 3 maanden is dit cijfer spontaan gereduceerd tot 1-2%, om daarna min of meer stabiel te blijven. (Preiska, 2005) Ongeveer 20% van de niet-ingedaalde testes liggen intra-abdominaal. (Dohle, 2005) Verhoogde prevalentie wordt vastgesteld bij prematuren. Uit recente literatuur (Britse, Nederlandse en Scandinavische studies) blijkt dat de geografische variatie in gerapporteerde prevalentiecijfers, en ook de geobserveerde toename van het aantal gevallen in Europa, voornamelijk te wijten zou zijn aan het optreden van verworven vormen van cryptorchidie. (Acerini, 2009; Bonney, 2008; Wohlfahrt-Veje, 2009).

In de Cambridge Baby Growth Study werd de testiculaire positie door getrainde verpleegkundigen bij respectievelijk 615, 462, 393 en 326 jongens op de leeftijd van 3, 12, 18 en 24 maanden onderzocht. De prevalentie van congenitale cryptorchidie bedroeg 5,9% bij de geboorte, om op de leeftijd van 3 maanden te dalen tot 2,4% en onverwacht opnieuw toe te nemen tot 6,7% op 12 maanden. Deze stijging was geheel toe te schrijven aan nieuwe (verworven) gevallen. De cumulatieve prevalentie van verworven cryptorchidie bedroeg 7,0% op de leeftijd van 24 maanden. Deze opvallende toename van het aantal gevallen van verworven cryptorchidie tussen 3 en 24 maanden wordt door de auteurs toegeschreven aan een verminderde vroeg-postnatale androgeen activiteit. (Acerini, 2009) Dit fenomeen dat recenter frequenter wordt geobserveerd, wordt “ascensus testis” genoemd.

In een Deense cohortstudie werden gelijkaardige vaststellingen gedaan, met name respectievelijk 58% en 71% van alle gevallen van cryptorchidie op de leeftijd van 18 en 36 maanden zijn verworven vormen, want het gevolg van spontaan opstijgen van een testis die bij eerder onderzoek in het scrotum gepositioneerd was. (Wohlfahrt-Veje, 2009)

### *Indeling in categorieën*

Er zijn verschillende indelingen mogelijk. Verschillen in behandelingsprotocols zijn deels terug te voeren tot het gebruik van een verschillende indeling om de gevallen van niet-ingedaalde teelbal te classificeren. (Hack, 2008; Gapany, 2008 ; Esposito, 2008)

Op basis van fysieke en operatieve bevindingen kan men de volgende vormen van niet-scrotale testes onderscheiden (Gapany, 2008):

- *Echte cryptorchidie*: afwezigheid van tenminste één teelbal in het scrotum (intra-abdominaal, of in het lieskanaal) met een normale ontwikkeling en normale anatomie;
- *Ectopische testis*: een echte cryptorchidie, waarbij de testis abnormaal bevestigd is aan niet-scrotale structuren door restanten van het gubernaculum;
- *Retractiele testis*: de testis is gelegen buiten het scrotum door tractie van de musculus cremaster. Bij terugbrengen van de testis in het scrotum blijft deze minstens tijdelijk ter plaatse tot een cremasterreflex (bv. bij aanraken van de binnenzijde van de dij) de testis opnieuw zal doen terugtrekken in de lies;
- *Glijtestis (gliding)*: is een milde vorm van cryptorchidie waarbij de testis door manipulatie tot hoog in het scrotum kan gebracht worden, maar niet stabiel in het scrotum blijft. Een van de klinische kenmerken van deze vorm is dat manuele tractie aan het ophangapparaat pijnlijk is;
- *Recurrente cryptorchidie*: is een congenitale niet-ingedaalde testis met spontane postnatale indaling, gevolgd door opnieuw een mogelijke stijging op gelijk welk ogenblik.

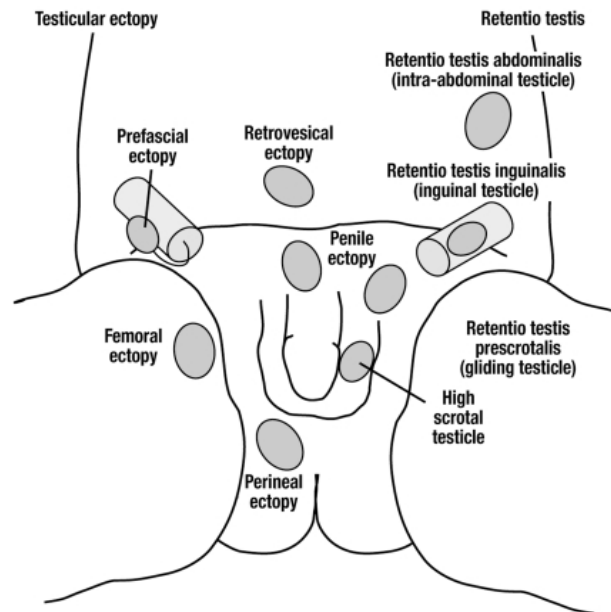
In functie van verdere diagnostiek en behandeling, wordt meestal het onderscheid gemaakt tussen palpabele en niet-palpabele niet-ingedaalde testes. (Ritzén, 2007) Ongeveer 20% van de niet-ingedaalde testes zouden niet palpabel zijn. Van de niet-palpabele testes is ongeveer de helft gelokaliseerd in het abdomen, en de rest is atrofisch, ofwel secundair aan antenatale torsie in utero ofwel door agenesie. (Esposito, 2008)

Tot slot onderscheidt men ook congenitale en verworven vormen van cryptorchidie.

In de *congenitale vorm* is de testis nooit ingedaald geweest, en bevindt deze zich in de buik of elders in of buiten het afdalingstraject.

Bij de *verworven vorm* heeft men het voornamelijk over de zogenaamde “ascensus testis”, waarbij de testis aanvankelijk wel scrotaal heeft gelegen, maar bij later onderzoek niet meer scrotaal te brengen is. Een “ascensus” kan zich ook voordoen bij een voorheen niet-ingedaalde testis die spontaan is ingedaald, en daarna opnieuw opstijgt (staat gelijk aan recurrente cryptorchidie, cfr. supra). Sommige auteurs noemen “ascensus testis” een fenomeen dat zich vooral bij wat oudere prepuberale jongens voordoet. (Hack, 2008) In een recente Deense follow-up studie is aangetoond dat dit ook bij jonge kinderen beneden 3 jaar wordt vastgesteld. In een groep van 1072 jongens die vanaf geboorte tot de leeftijd van 4,5 à 10 jaar werd gevolgd, werd bij 19 jongens een “ascensus” vastgesteld, in alle gevallen beneden de leeftijd van 36 maanden. (Wohlfahrt-Veje, 2009) Deze verworven vormen van niet-ingedaalde testis zouden het gevolg kunnen zijn van differentiële groei van het lichaam t.o.v. het ophangingsapparaat van de testis, of van het open blijven van de processus vaginalis, of te wijten zijn aan een vroegere operatie in het liesgebied waar door littekenweefsel tractie is ontstaan op het ophangapparaat (ook “trapped testis” genoemd).

In onderstaande figuur wordt een overzicht gegeven van de verschillende types en locaties van cryptorchidie (retentio testis) en ectopische testis. (Mathers, 2009)



#### *Oorzaken en beïnvloedende factoren*

Deze zijn nog niet volledig opgehelderd. Er bestaat een vermoeden dat genetische beschadiging en/of endocriene verstoorders in het eerste deel van de zwangerschap een rol spelen. Ook blootstelling van de vader aan endocriene verstoorders (zoals pesticiden) werd geassocieerd met verhoogd risico op cryptorchidie bij hun zonen. (Pierik, 2004)

Voorbeelden van omgevingsfactoren die een schadelijke interactie in het ontwikkelingsproces tot gevolg zouden kunnen hebben, zijn: (Hemelrijck, 2005)

- Chemische stoffen zoals Viclozoline (fungicide), Organochlorine (pesticide);
- Verpakkingen voor voedingsmiddelen, voedingsadditieven, cosmetica, kledij;
- Diethylstilbestriol (DES): een synthetisch oestrogeen. Indien de moeder via de grootmoeder is blootgesteld aan DES is er een hoger risico op cryptorchidie bij het mannelijk nageslacht;
- Nicotine substitutie tijdens de zwangerschap. (Damgaard, 2008)

In de literatuur zijn nog andere factoren beschreven, zoals de leeftijd van de moeder, vroeggeboorte, laag geboortegewicht en problemen tijdens de zwangerschap of bevalling (bloedingen, hypertensie, vroegtijdige weeën, keizersnede). Vaak worden in aanwezigheid van deze risicofactoren significante verschillen vastgesteld, maar is het niet duidelijk of dit wijst op een echte associatie of eerder het gevolg is van methodologische tekortkomingen van de betreffende studies. (Hemelrijck, 2005)

## 2. Welke verschillende (soorten) interventies (vb. screening, verwijzing, diagnose, behandeling) worden toegepast met betrekking tot deze aandoeningen? Op welke leeftijden vinden deze interventies plaats?

Er bestaan verschillende, niet op alle vlakken eensluidende, guidelines en consensusdocumenten in verband met de vroegdetectie en aanpak van cryptorchidie.

### *Diagnose*

De diagnose van cryptorchidie wordt klinisch gesteld, best uitgevoerd door een ervaren onderzoeker in een rustige (warme) omgeving om het effect van de cremaster reflex te minimaliseren. (Gapany, 2008; Leerdam, 2000)

In geval van congenitale cryptorchidie wordt spontane indaling niet meer verwacht na de leeftijd van 6 maanden. Differentiaal diagnose tussen retractiele testis en echte cryptorchidie is noodzakelijk. Een groot deel van de laattijdig gevonden scrotale testes houdt verband met het retractiel zijn van deze testes.

Na onderzoek moet de ligging van de testis goed genoteerd worden in het dossier, om eventuele latere veranderingen van ligging te kunnen opsporen. (Gapany, 2008)

In een anamnese moet, in relatie tot zwangerschap en bevalling, speciale aandacht gaan naar de volgende risicofactoren (Pierik, 2004 ; Hemelrijck, 2005):

- Risicofactoren met betrekking tot de zwangerschap en bevalling, zoals prematuriteit (“preterm birth”), laag geboortegewicht (“small for gestational age”), complicaties;
- Risicofactoren met betrekking tot de moeder, zoals hogere leeftijd;
- Blootstelling van moeder (en volgens sommige auteurs ook van de vader) aan endocriene verstoorders.

De *European Society for Pediatric Urology* beveelt, met het oog op de opsporing van cryptorchidie, in haar guideline het volgende aan voor het klinisch onderzoek van een kind (Tekgül, 2009):

- Uitvoeren in een warme ruimte en met warme handen;
- Bij een liggend kind (bij oudere kinderen kan het liggende onderzoek worden aangevuld met onderzoek in hurk- of kleermakerszit);
- Eerst gebeurt een visuele beschrijving van het scrotum, grootte, symmetrie, aan- of afwezigheid van testes;
- De cremaster reflex wordt geïnhibeerd door de niet-dominante hand vlak boven de symphysis in de liesregio te leggen, vooraleer het scrotum aan te raken;
- De liesregio wordt zacht gemasseerd van craniaal naar caudaal om de testis naar het scrotum te brengen (verschil tussen lymfeknoop en testis kan zo opgemerkt worden);
- Een retractiele testis zal meestal tot in het scrotum kunnen gebracht worden, maar zal na loslaten door het opwekken van de cremaster reflex (aanraken van de huid van de binnenzijde van dij) terugtrekken in het lieskanaal;
- Een unilaterale niet-palpabele testis en een vergrote contralaterale testis kunnen wijzen op afwezigheid of atrofie. Deze vaststelling is echter niet specifiek en sluit de noodzaak van chirurgische exploratie niet uit.

Er is geen betrouwbare klinische methode om een intra-abdominale, inguinale, afwezige/niet-palpabele testis te bevestigen of uit te sluiten. Als de testis klinisch niet palpabel blijft, kan met bijkomend klinisch onderzoek onder algemene anesthesie nog bij tot 20% van de gevallen de testis toch gepalpeerd worden. Indien ook dan de testis niet palpeerbaar is, kan een diagnostische laparoscopie nodig zijn. Laparoscopie wordt door de meeste auteurs gezien als de gouden standaard voor verder onderzoek. (Esposito, 2008) Er is geen bijkomend diagnostisch meerwaarde te verwachten van echografie, CT of MRI. (Tekgül, 2009)



## Behandeling

Omdat de kennis over de ontwikkeling en het ontstaan van cryptorchidie nog onvoldoende sluitend is, bestaat er weinig consensus over de aanpak van zowel de behandeling als de opvolging.

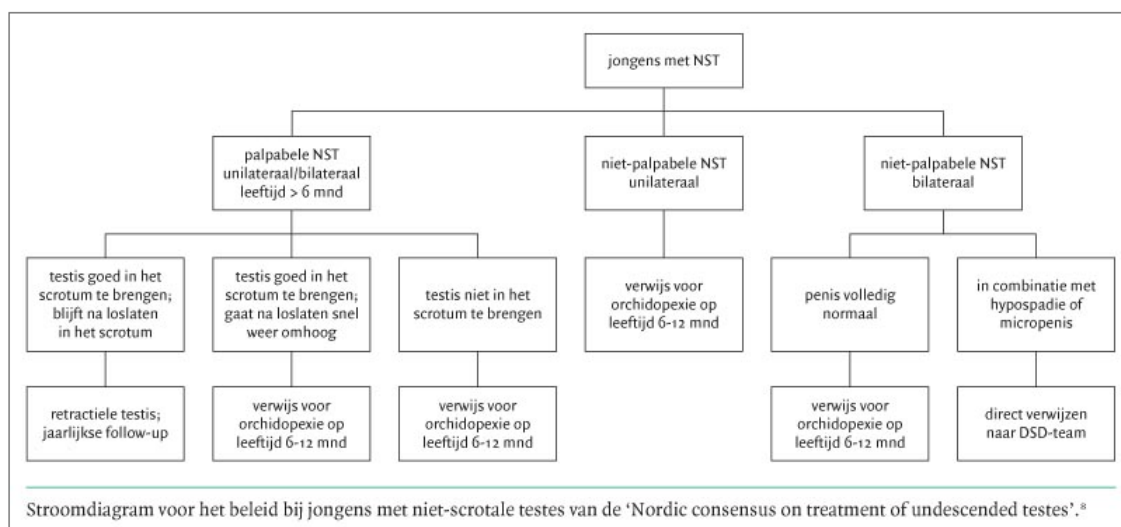
Cruciaal voor de keuze van het behandelingsprotocol is of de niet-ingedaalde testis palpabel is of niet, en of een palpabele testis al dan niet in het scrotum kan geduwd worden.

Er bestaat eensgezindheid over het feit dat een retractiele testis niet moet behandeld worden. Voor de andere vormen van palpabele en niet-palpabele niet-ingedaalde testis zijn de behandelingsadviezen niet eensluidend in de verschillende guidelines en consensusdocumenten.

Volgens de *European Society for Paediatric Urology* heeft het geen zin om bij een echte cryptorchidie te wachten op een spontane indaling na de leeftijd van 1 jaar. Om histologische deterioratie van de teelbal te voorkomen zou behandeling bij voorkeur gestart, en beëindigd, moeten zijn vóór de leeftijd van 12-18 maanden. (Tekgül, 2009) Chirurgische behandeling kan vanaf 6 maanden.

De *ontwerprichtlijn niet-scrotale testis van de Nederlandse Jeugdgezondheidszorg* beveelt bij aangeboren niet-scrotale (niet-retractiele) testis een behandeling aan in de leeftijdsperiode 6-12 maanden. Voor de verworven palpabele vormen wordt in deze richtlijn een afwachtende houding voorgesteld, omdat deze tot de leeftijd van 12 jaar nog spontaan kunnen indalen, en te vroeg verwijzen tot onnodige chirurgische behandeling (met name orchidopexie) zou leiden. (Pierik, 2008)

De *Werkgroep Kinderurologie (WGKU) van de Nederlandse Vereniging voor Urologie* erkent op haar beurt dat het te voeren beleid bij verworven niet-ingedaalde testes minder eenduidig is dan dat van de aangeboren vorm. (de Gier, 2008) Naar analogie met de aanbeveling in de Scandinavische consensustekst "*The Nordic Consensus on treatment of undescended testis*" (Ritzén, 2007) beveelt de WGKU echter aan om voor het verwijsbeleid geen onderscheid te maken tussen aangeboren en verworven vormen van niet-scrotale testes (zie onderstaand stroomdiagram). Argumenten zijn dat bij prepuberale orchidopexie het risico van testiscarcinoom verminderd is in vergelijking met (post)puberale orchidopexie. Bovendien zijn de mogelijke schadelijke effecten van een jarenlange niet-scrotale ligging een belangrijke afweging.



Stroomdiagram aanbevolen door de Werkgroep Kinderurologie van de Nederlandse Vereniging voor Urologie (Bron: de Gier, 2008)(DSD-team: Disorders for Sexual Development team)

Om dit verschil in aanbeveling tussen de Nederlandse Jeugdgezondheidszorg en de Nederlandse Vereniging voor Kinderurologie te overbruggen, is in het kader van het ZonMw-programma 'Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve Zorg' een multidisciplinaire richtlijn "Niet-scrotale testis" in

voorbereiding. Doelstelling is te komen tot een richtlijn die door alle betrokken beroepsgroepen wordt onderschreven.

Ook in een recente richtlijn van het “*Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie*”, mede onderschreven door het “*Deutschen Gesellschaft für Urologie*” en het “*Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin*”, wordt er voor gepleit om niet te wachten op spontane indaling van aangeboren cryptorchidie tot de leeftijd van 1 jaar, maar al vanaf 6 maanden (met name in het leeftijdsvenster 6-12 maanden) heelkundige behandeling te starten (AMWF, 2009). In deze richtlijn wordt tevens geopteerd voor systematisch pre-operatieve hormonale proeftherapie. Afhankelijk van het resultaat hiervan wordt beslist om al dan niet nog een orchidopexie uit te voeren (zie ook de discussie hieronder over hormonale behandelingsmogelijkheden).

*Behandelingsmogelijkheden zijn tweërlei, namelijk hormonaal of operatief.*

- Hormonaal (Espisoto, 2008; Ritzén, 2007)

Momenteel zijn er 2 protocols voor hormonale behandeling van niet-ingedaalde testis gangbaar.

- Het gonadotrofine – releasing hormoon (GnRH);
- Het human chorionic gonadotrofine (hCG);
- Sommige artsen geven een combinatietherapie, maar de resultaten hiervan zijn erg controversieel.

De succesgraad die voor deze hormoontherapieën beschreven werd is zeer uiteenlopend (variërend tussen 6% en 75%)(Esposito, 2008). Vraag is of het bij zogenaamd succesvolle hormonale behandeling niet eerder gaat om een retractiele testis die ook zonder hormonale therapie zouden indalen. De toepassing van hormonale therapie in de behandeling van cryptorchidie is daarom controversieel.

Hoewel de klassieke hormonale behandeling met hCG een “*evidence level*” 1 heeft voor wat betreft de indaling van de testis, wordt aan deze behandeling slechts een aanbeveling graad C toegekend, omdat deze therapie apoptosis kan veroorzaken en bijgevolg nefast kan zijn voor de toekomstige fertiliteit (Tekgül, 2009).

Recent onderzoek leert dat er argumenten zijn om aan de heekunde “neoadjuvant” GnRH therapie toe te voorzien. Hiermee zou de fertiliteitsindex kunnen verhoogd worden. Op dit ogenblik heeft dergelijke behandelingsstrategie echter enkel een plaats binnen studieprotocols (Schwentner, 2005).

- Operatief

Het protocol van de *European Society for Paediatric Urology* beveelt aan om (Tekgül, 2009):

- Bij palpabele testis orchidolysis en orchidopexie uit te voeren, via inguinale weg. De succesgraad van deze procedure zou oplopen tot 92% (Docimo, 1995).
- Bij niet-palpabele testis moet een inguinale chirurgische exploratie geprobeerd worden, met de mogelijkheid om ook een laparoscopie uit te voeren. Laparoscopie is de meest aangewezen methode om het abdomen te onderzoeken op de aanwezigheid van testis. Bijkomend kan via deze laparoscopie, en afhankelijk van de vastgestelde problematiek, de teelbal verwijderd worden, of een orchidolysis en orchidopexie uitgevoerd worden.

In de *Nordic Consensus on treatment of undescended testes* komt men tot de conclusie dat chirurgisch ingrijpen de behandeling van eerste keuze is voor de meeste patiënten (Ritzén, 2007).

- Hormonale therapie wordt niet aanbevolen omwille van de beperkte onmiddellijke effecten (*overall efficacy* van ongeveer 20%, en zelfs minder wanneer de retractiele testes geëxcludeerd worden uit de resultaten) en de potentiële neveneffecten van de behandeling, waaronder vermindering van het aantal kiemcellen en van de grootte van de testis op volwassen leeftijd.
- Chirurgisch ingrijpen wordt wel aanbevolen:
  - Er zijn geen data die onbetwistbaar vastleggen welke de optimale leeftijd is voor behandeling. Recente bevindingen pleiten echter voor vroegtijdige interventie (< 12 maanden). Anderzijds is, omwille van de grote proportie van spontane indaling in de loop van de eerste levensmaanden, chirurgisch ingrijpen vóór de leeftijd van 6 maanden niet aangewezen bij een niet-ingedaalde testis die vastgesteld werd kort na de geboorte. Daarom wordt aanbevolen orchidopexie bij voorkeur uit te voeren tussen de leeftijd van 6 en 12 maanden, of bij diagnose indien deze later gesteld wordt.
  - Orchidopexie bij kinderen jonger dan 1 jaar moet in gespecialiseerde centra gebeuren, met betrokkenheid van pediatische chirurgen/urologen/anesthesisten.

Het beslisschema van de *Nederlandse ontwerprichtlijn “niet-scrotale testis”* bouwt een beslissing op in drie treden (Pierik, 2008):

- (1) gaat het om een retractiele testis of om een echte niet-ingedaalde testis?
- (2) is deze niet-ingedaalde testis aangeboren of verworven?
- (3) is de testis palpabel of niet?

In functie hiervan wordt beslist om niet te behandelen (retractiele testis) of te verwijzen naar een gespecialiseerd centrum voor verdere diagnostiek en/of behandeling. Verwijzing van een aangeboren niet-ingedaalde testis gebeurt in principe vanaf 6 maanden, en zeker vóór de leeftijd van 1 jaar. In geval van een palpabele verworven niet-ingedaalde testis kan gewacht worden tot de leeftijd van 12 jaar vooraleer verdere stappen te zetten.

### 3. Welke gezondheidsdoelen hebben deze interventies?

Doelstelling van vroegtijdige diagnosestelling en de daaraan gekoppelde behandeling is het voorkomen van complicaties, met name:

- Verminderde fertiliteit tot infertiliteit
- Teelbalkanker
- Esthetische bezorgdheid. Het ontbreken van een teelbal kan voor psychologische problemen zorgen

#### 4. Wat is er bekend over de “testen” die worden gebruikt voor vroege opsporing (o.m. testeigenschappen)?

In een recente systematische review werd de kwaliteit van de wetenschappelijke evidentie van een reeks stellingen met betrekking tot diagnose, behandeling en follow-up van cryptorchidie getoetst aan de hand van een analyse van het studiedesign en de methodologische kwaliteit van de gerapporteerde studies. Op basis van deze informatie werd de kracht van de betreffende aanbeveling bepaald, en daaropvolgend getoetst aan het oordeel van een multidisciplinair expertpanel (Gapany, 2008).

Voor een aantal stellingen met betrekking tot vroege opsporing en diagnose kwam het expertpanel tot de volgende conclusies:

Stelling	Kwaliteit van evidentie	Kracht van de aanbeveling	Opinie van het expertpanel over de stelling
Naar cryptorchidie moet actief gezocht worden na de geboorte	Zeër laag	Sterk	Akkoord
Naar cryptorchidie moet actief gezocht worden tijdens routine pediatrische controles	Zeër laag	Sterk	Akkoord
Cryptorchidie wordt best klinisch gediagnosticeerd	Zeër laag	Sterk	Akkoord
Routinematig paraklinische onderzoeken zijn niet nodig	Zeër laag	Sterk	Akkoord
Klinisch onderzoek gebeurt met de patiënt in rugligging	Zeër laag	Onzeker	Akkoord
In geval van twijfel moet naar de testes gezocht worden met het kind in kleermakerszit	Zeër laag	Onzeker	Akkoord
Als de testis niet palpabel is, moet de genetische, geslachts- en hormonale status bepaald worden	Zeër laag	Sterk	Akkoord
Als cryptorchidie gepaard gaat met ander tekens van hypovirilisatie, zoals hypospadias, dan moet de genetische, geslachts- en hormonale status bepaald worden	Zeër laag	Sterk	Akkoord
Laparoscopie is de beste diagnostische methode in geval van niet-palpabele testes	Zeër laag	Zwak	Akkoord
De bevindingen moeten in een patiëntdossier genoteerd worden	Zeër laag	Sterk	Akkoord

Ondanks het feit dat voor alle stellingen nauwelijks wetenschappelijke evidentie is te vinden in de beschikbare literatuur, blijkt een expertpanel de kracht van de meeste geformuleerde aanbevelingen toch als sterk te beoordelen.

Voor toepassing op het CB kunnen we hieruit het volgende besluiten:

- het is aangeraden bij routine onderzoeken de testis te exploreren;
- bij niet-palpabele testes zijn bijkomende onderzoeken nodig (na verwijzing);
- goede notities in het dossier zijn belangrijk.

## 5. Wat is er bekend over de effectiviteit van de behandeling?

In dezelfde systematische review werden onderstaande conclusies getrokken met betrekking tot de nood aan behandeling, de leeftijd waarop behandeld moet worden, en het type behandeling dat moet toegepast worden (Gapany, 2008) (zie overzichtstabel hieronder).

Ook voor deze stellingen is over het algemeen de kwaliteit van de evidentie laag, behalve voor de stelling dat spontane indaling te verwachten is in de eerste drie levensmaanden. Bovendien is er matige evidentie dat orchidopexie de voorkeursbehandeling is.

Studies over de groei en ontwikkeling van de testis geven aan dat hoe vroeger de behandeling gestart wordt, des te normaler de ontwikkeling van de testis is (Kollin 2006).

Prepuberale orchidopexie vermindert de kans (2 tot 6 maal minder, afhankelijk van de bron) op testiculaire kanker ten opzichte van laat of niet behandelde jongens (Walsh, 2007; Gapany, 2008). Een afwachtende houding bij congenitale cryptorchidie heeft geen zin omdat een spontane indaling na de leeftijd van 6 maand niet meer te verwachten is (Gapany, 2008).

Stelling	Kwaliteit van evidentie	Kracht van de aanbeveling	Opinie van het expertpanel over de stelling
Spontane indaling is te verwachten in de loop van de eerste drie levensmaanden	Hoog	Sterk	Akkoord
De optimale leeftijd voor medische of chirurgische interventie is 6 tot 12 maanden	Laag	Onzeker	Akkoord
Indien de testis distaal ligt van de oppervlakkige inguinale plooi, dan moet behandeling met human chorionic gonadotrophin geprobeerd worden	Laag	Onzeker	Onzeker
Indien de testis distaal ligt van de oppervlakkige inguinale plooi, dan moet behandeling met LH-RH-analogen geprobeerd worden	Laag	Onzeker	Onzeker
Cryptorchidie moet behandeld worden met orchidopexie	Matig	Sterk	Akkoord
De ingreep moet gebeuren door gespecialiseerde pediatrie teams om de kans op verwikkelingen te beperken	Matig	Zwak	Akkoord
De rationale voor behandeling tussen 6 en 12 maanden is gebaseerd op histologische bevindingen en op data die wijzen op betere testiculaire groei na vroege ingreep	Laag	Niet van toepassing	Akkoord
De rationale voor behandeling tussen 6 en 12 maanden is gebaseerd op de afwezigheid van verhoogde chirurgische risico's wanneer het door ervaren professionals wordt uitgevoerd	Laag	Niet van toepassing	Akkoord
Routine biopsie is niet nodig	Laag	Sterk	Akkoord

## 6. Wat is er bekend over de voordelen van de diagnose-vervroeging?

Zie hoger

**7. Wat is er bekend over de gezondheidswinst die wordt behaald met deze screening (in geval van screening: van het gehele traject van vroegopsporing tot en met behandeling)?**

De voornaamste potentiële gezondheidswinst van vroegopsporing en behandeling is het vermijden van complicaties die verband houden met niet-ingedaalde testes, met name:

- (sub)infertiliteit
- Torsie
- Kanker
- Psychologische effecten

**8. Wat is er bekend over de kosten van de interventie?**

Geen informatie beschikbaar.

**9. Wat is er bekend over de negatieve effecten van deze interventies?**

Eventuele complicaties verbonden aan de hormonale en chirurgische behandeling. Zie hoger.

## Conclusies met betrekking tot het aanbod van preventieve gezondheidszorg in de consultatiebureaus

Kort na de geboorte, in het kader van een klinisch onderzoek van de pasgeborene, moet nagegaan worden of beide testes scrotaal zijn. Als een of beide testes niet scrotaal zijn wordt in het lieskanaal gezocht. Er wordt gezocht naar tekenen van dysmorphie, zoals o.a. micropenis en hypospadie, maar ook dysmorphe kenmerken buiten het urogenitale gebied.

Deze informatie moet in het kinddossier genoteerd worden, en overgemaakt worden aan de behandelend arts en Kind en Gezin (indien ouders begeleiding in het CB wensen).

De CB-arts onderzoekt het kind minstens 2 maal (en bij voorkeur bij elk consult) beneden de leeftijd van 6 maanden op de aanwezigheid van testes in het scrotum, en dit gebeurt bij voorkeur door dezelfde onderzoeker. Na de leeftijd van 6 maanden gebeurt dit onderzoek alleen op indicatie, bv. bij kinderen die voorheen nooit op een consultatiebureau werden onderzocht. Met het oog op de opsporing van verworven vormen van cryptorchidie die zich pas na de leeftijd van 6 maanden voordoen, wordt een bijkomend systematisch onderzoek van de testes gepland op de leeftijd van 24 maanden.

Het onderzoek bestaat uit een gerichte anamnese en een klinisch onderzoek.

- Anamnese
  - Naast de klassieke gegevens over verloop van zwangerschap en bevalling, wordt expliciet aandacht besteed aan de volgende factoren die geassocieerd worden met een verhoogd risico op niet-ingedaalde testis:
    - Preterme geboorte en laag geboortegewicht
    - Moeder met hoger dan gemiddelde leeftijd
    - Blootstelling van vader en/of moeder aan endocriene verstoorders, wat in de praktijk meestal moeilijk te operationaliseren zal zijn, omdat ouders zich van dergelijke blootstelling niet bewust zijn
  - Heel belangrijk zijn de gegevens over de ligging van de testes kort na de geboorte.
- Klinisch onderzoek
  - Uitvoeren in een warme ruimte en met warme handen
  - Bij een liggend kind (eventueel bij oudere kinderen aan te vullen met een onderzoek in hurk- of kleermakerszit)
  - Eerst gebeurt een visuele beschrijving van het scrotum, grootte, symmetrie, aan- of afwezigheid van testes
  - De cremaster reflex wordt geïnhibeerd door de niet-dominante hand vlak boven de symphysis in de liesregio te leggen, vooraleer het scrotum aan te raken
  - De liesregio wordt zacht gemasseerd van craniaal naar caudaal om de testis naar het scrotum te brengen (verschil tussen lymfeknoop en testis kan zo opgemerkt worden)
  - Een retractiele testis zal meestal tot in het scrotum kunnen gebracht worden, maar zal na loslaten door het opwekken van de cremaster reflex (aanraken van de huid van de binnenzijde van dij) terugtrekken in het lieskanaal
  - Een unilaterale niet-palpabele testis en een vergrote contralaterale testis kunnen wijzen op afwezigheid of atrofie. Deze vaststelling is echter niet specifiek en sluit de noodzaak van chirurgische exploratie niet uit.

In het dossier moet naar aanleiding van elk onderzoek een goede beschrijving gegeven worden van de ligging, grootte en uitzicht van de testis.

Bilateraal niet-palpabele niet-ingedaalde testes, in combinatie met micropenis en/of hypospadie, vergt spoedverwijzing naar de kinderarts, ongeacht de leeftijd waarop dit werd vastgesteld (moet normaal

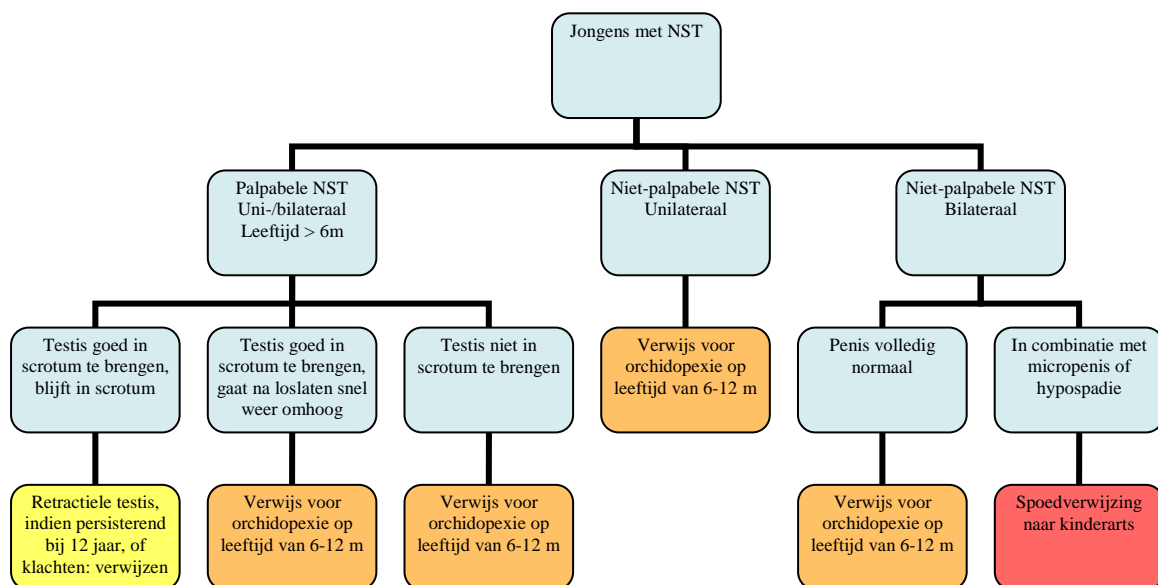
gedetecteerd zijn kort na de geboorte), gezien de verhoogde kans op een aandoening van de seksuele ontwikkeling.

Vaststelling van een retractiele testis wettigt een afwachtende houding. Indien dit persisteert of gepaard gaat met klachten, moet men verwijzen voor verdere evaluatie, ten laatste vóór de leeftijd van 12 jaar.

In alle andere gevallen volgt een verwijzing naar de huisarts voor verdere diagnostiek en eventuele behandeling, indien na 6 maanden de testis niet scrotaal is.

Ook bij verworven vormen van niet-scrotale testis die pas na de leeftijd van 6 maanden voor het eerst worden vastgesteld, bij onderzoek op indicatie of bij het systematisch onderzoek op de leeftijd van 24 maanden, wordt best verwezen naar de huisarts in functie van een evaluatie of behandeling op korte termijn nodig is of kan gewacht worden tot in de prepuberale leeftijdsperiode.

Het stroomdiagram van de Werkgroep Kinderurologie van de Nederlandse Vereniging voor Urologie, die zich hiervoor baseert op de “*Nordic consensus on treatment of undescended testes*”, geldt als een goede leidraad voor het beleid van een CB.



Stroomdiagram van het verwijzbeleid bij niet-scrotale testis in het consultatiebureau (aangepast aan de Gier, 2008).



## Referentielijst

- Acerini CL, Miles HL, Dunger DB, et al. (2009).  
The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort. *Arch.Dis.Child* 94(11): 868-72.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2009).  
Hodenhochstand – Maldeszensus testis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie. AWMF online.
- Boisen KA, Kavela M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto A-M, Schmidt IM, et al. (2004).  
Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 363:1264-9
- Bonney T, et al. (2008).  
Update on congenital versus acquired undescended testes: incidence, diagnosis and management. *ANZ.J.Surg.* 78(11): 1010-13.
- Damgaard IN, et al. (2008).  
Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study. *PLoS.One.* 3(8) : e3051.
- De Gier RPE. (2008).  
De niet-scrotale testis: huidige standpunten van de Werkgroep Kinderurologie van de Nederlandse Vereniging voor Urologie. *Ned Tijdschr Geneesk*; 152: 1606-9.
- Domico S (1995).  
The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. *J Urol.* 154:1148-52
- Dohle GR, et al. (2005).  
EAU guidelines on male infertility. *Eur.Urol.* 48.5: 703-11.
- Esposito C, et al. (2008).  
Management of boys with nonpalpable undescended testis. *Nat.Clin.Pract.Urol.* 5(5): 252-60.
- Gapany C, et al. (2008).  
Management of cryptorchidism in children: guidelines. *Swiss.Med.Wkly.* 138, 33-34: 492-98.
- Hack WW, et al. (2008).  
Undescended testis: current views and advice for treatment. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 152 (5) : 246-52.
- Hutson J. (1997).  
Anatomical and Functional Aspects of Testicular Descent and Cryptorchidism. *Endocrine Reviews* , 18 (2): 259-280.
- Hutson JM & Hasthorpe S. (2005).  
Testicular descent and cryptorchidism: the state of the art in 2004. *J.Pediatr.Surg.* 40 (2): 297-302.
- Kollin C, Hesser U, Ritzen EM, Karpe B. (2006).  
Testicular growth from birth to two years of age, and the effect of orchidopexy at age nine months: a randomized, controlled study. *Acta Paediatr.* 95(3):318-24.

- Mathers MJ, et al. (2009).  
The undescended testis: diagnosis, treatment and long-term consequences. *Dtsch.Arztebl.Int.* 106 (33): 527-32.
- Pierik F, Burdorf A, Deddens J, Juttman R, Weber R. (2004).  
Maternal and Paternal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Case-Control Study in Newborn Boys. *Environ Health Perspect* 112:1570-1576.
- Pierik F, Leerdam van F, Kamphuis M. (2008).  
*JGZ-richtlijn niet-scrotale testis*. Conceptversie 6, 4 juli 2008.
- Preiska RT, Zilaitiene B, Matulevicius V, et al. (2005).  
Higher than expected prevalence of congenital cryptorchidism in Lithuania. *Hum Repr.* 20(7):1928-32 (III).
- Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, et al. (2007).  
Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr*; 96(5): 638-43.
- Sijstermans K, et al. (2008).  
The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int.J.Androl* 31 (1) : 1-11.
- Tekgül S, Riedmiller H, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, Radmayr C, Stein S. (2009).  
Guidelines on paediatric urologie. *European Society for Paediatric Urology* © European Association of Urology.
- Van Hemelrijck M. (2005).  
Epidemiologisch onderzoek naar hypospadias en cryptorchide in Vlaanderen. Verhandeling Licentiaat Biomedische Wetenschappen, UGent, academiejaar 2004-2005, promotor Hoebeke P.
- Van Leerdam F. (2000).  
Urogenitaalstelsel, testismaldescentie. Afname onvruchtbaarheid, testiscarcinoom en psychische problematiek en afname onnodige chirurgie. In: Eerste Programmeringsstudie Effectonderzoek Jeugdgezondheidszorg TNO-Preventie en Gezondheid, Leiden, Deel II, pp 103-113.
- Virtanen H, Bjerknes R, Cortes D, Rajpert-De Meyts E, Thorsson A, Thorup J, et al. (2007).  
Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr* 96 (5): 611-6).
- Walsh TJ, et al. (2007).  
Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J.Urol.* 178 (4) Pt 1: 1440-46.
- Wohlfahrt-Veje C, Boisen K, Boas M, Damgaard I, Kai C, Schmidt I, Chellakooty M, Suomi AM, Toppari J, Skakkebaek N, Main K. (2009).  
Acquired cryptorchidism is frequent in infancy and childhood. *International Journal of Andrology* 32:423-8.