

## Κατά πόσο η συγγενής ανωμαλία της κρυφορχίας επηρεάζει την ανδρική γονιμότητα;

**Δ. Μπαλτογιάννης\***, **Ν. Μπαλτογιάννης\*\***,  
**Σ. Τσαμπαλός\***, **Α. Ευαγγέλου\*\*\*** και  
**Ξ. Γιαννακόπουλος\***

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
**\*Ουρολογική Κλινική - (Εργαστήριο  
Φυσιοπαθολογίας του  
Ουροποιογεννητικού Συστήματος)  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο  
Ιωαννίνων**  
**\*\* Παιδοχειρουργική Κλινική  
Νοσοκομείο Παίδων "Αγία Σοφία"**  
**\*\*\* Εργαστήριο Φυσιολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων**

### Υπεύθυνος Αλληλογραφίας

Δημήτριος Μπαλτογιάννης  
Χειρουργός - Ουρολόγος  
Επιστημονικός Συνεργάτης  
Πανεπιστημιακής Ουρολογικής Κλινικής  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων  
Λεωφόρος Πανεπιστημίου  
45500 - ΙΩΑΝΝΙΝΑ

### Περίληψη

Η κρυφορχία αποτελεί την συχνότερη συγγενή ανωμαλία των έξω γεννητικών οργάνων του άνδρα. Η φυσιολογική κάθοδος των όρχεων, η κρυφορχία και η ορχική εκτοπία, παρά την σημαντική πρόοδο η οποία επιτεύχθηκε στην κατανόηση των μηχανισμών τους την τελευταία 20ετία, δημιουργούν ακόμη και σήμερα πολλά ερωτηματικά. Οι διαταραχές στην διαδικασία της σπερματογένεσης αρχίζουν σε πολύ μικρή ηλικία και είναι υπεύθυνες για την στειρότητα σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών. Τα χρονικά όρια μέσα στα οποία συνιστάται η ορμονική θεραπεία ή η χειρουργική αντιμετώπιση με ορχεοπηξία χειρισμού που έχουν σκοπό την πρόληψη της υπογονιμότητας, της στειρότητας και την πιθανή ανάπτυξη καρκίνου του όρχι μετέπειτα, είναι καλύτερα να πραγματοποιούνται στα πρώτα δυο έτη ζωής.

**Λέξεις ευρητηριασμού:**Κρυφορχία, Ορχική εκτοπία, Κάθοδος όρχεων, Υπογονιμότητα - στειρότητα, Ορχεοπηξία, Ορμονοθεραπεία, Καρκίνος όρχεως.

### Summary

Testicular descent and undescended testes still remain enigmas, although our understanding of both these processes have advanced considerably in the last few years. Recent evidence suggests that testicular descent occurs in two separate phases, each of which is controlled by different hormones. The causes of undescended testis remain largely unknown. Despite the fact that cryptorchidism is a common congenital anomaly, there is not yet consensus as to how to decide whether an individual testis is retractile, undescended or normal. With the recent observation that germ cells in a cryptorchid testis are depleted during infancy, the effects of cryptorchidism seem secondary to the abnormally high temperature experienced by the undescended testis: consequently the recommended age for surgery has fallen stepwise to early infancy, with the hope that infertility and testicular cancer will be avoided later in young adult life. Orchidopexy in experienced hands remains the optimal method of therapy, while hormone treatment has waned in popularity in recent years except for the case of retractile testes, or as an adjunct to surgery to stimulate germ cell maturation.

**Key words:** Cryptorchidism, Ectopic testis, Orchidopexy, Gonadotropin axis, Sterility - sub fertility, Hormone therapy, Testicular cancer.

### Εισαγωγή

Η κρυφορχία αποτελεί την συχνότερη συγγενή ανωμαλία των έξω γεννητικών οργάνων του άνδρα, η οποία αρχικά απασχολεί τον νεογνολόγο, στην συνέχεια

τον παιδίατρο και πολλές φορές τον ενδοκρινολόγο πριν ζητηθεί η βοήθεια και η γνώμη του ειδικού ουρολόγου. Η αδυναμία ανεύρεσης του ενός ή και των δύο όρχεων στο αντίστοιχο ημιόσχεο μετά την ηλικία του πρώτου έτους ορίζεται σαν κρυφορχία <sup>(1)</sup>. Η φυσιολογική κάθοδος των όρχεων συνήθως πραγματοποιείται κατά την εμβρυϊκή ζωή στην διάρκεια του 3<sup>ου</sup> τριμήνου της κύησης ή λίγο μετά την γέννηση. Στην πάθηση αυτή ο γεννητικός αδένας παραμένει στάσιμος και κατελωμένος σε κάποιο σημείο της φυσιολογικής του πορείας κατά την κάθοδο από την ενδοκοιλιακή του θέση στο σύστοιχο ημιόσχεο <sup>(2)</sup>.

Σε ένα ποσοστό της τάξης του 3 - 3,5% οι όρχεις δεν ανιχνεύονται στο όσχεο σε τελειόμηνα νεογνά, αν και μέχρι το τέλος του 1<sup>ου</sup> έτους ζωής, το ποσοστό αυτό σχεδόν υποδιπλασιάζεται. Εάν η κάθοδος των όρχεων δεν πραγματοποιηθεί μέσα στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο της νεογενικής περιόδου, τότε συνήθως δεν είναι ολοκληρωμένη και ο όρχις είναι μικρότερου μεγέθους από το φυσιολογικό <sup>(3)</sup>. Στα πρόωρα νεογνά το ποσοστό κρυφορχίας ανέρχεται στο 20 - 30%, ενώ σε ένα μεγαλύτερο ποσοστό της τάξης του 30 - 40% των ασθενών με κρυφορχία, συνυπάρχουν και άλλες συγγενείς ανωμαλίες (οπώς για παράδειγμα: βουβωνοκήλη 65%, συγγενείς ανωμαλίες της επιδιδυμίδας και των σπερματικών αγγείων 36 - 66%, υποσπαδίας, ανωμαλίες ουροποιητικού συστήματος 3 - 18%, σύνδρομο klinefelter, τρισωμίες, διάφοροι τύποι μωσαϊκισμών, γαστροσχισση, ομφαλοκήλη, διανοητική καθυστέρηση, κ.λ.π.) <sup>(4, 5, 6)</sup>.

Αναφέρεται ότι 100% των νεογνών τα οποία έχουν βάρος μικρότερο από 900 gr παρουσιάζουν την ανωμαλία αυτή, ενώ στα νεογνά με βάρος 2000 - 2500 gr το ποσοστό είναι περίπου 17%. Στα 2/3 των περιπτώσεων η κρυφορχία είναι ετερόπλευρη, ενώ στο υπόλοιπο 1/3 αμφοτερόπλευρη. Μετά την ηλικία του 1<sup>ου</sup> έτους το ποσοστό κρυφορχίας, το οποίο είναι ίδιο και για τους ενήλικες, κατέρχεται σε ποσοστό 0,8 - 1,5% (πίνακας 1). Τέλος η κρυφορχία αποτελεί αιτία αζωοσπερμίας στο 4,4% των ασθενών <sup>(7)</sup>.

### Εμβρυολογία

Οι γονάδες διαφοροποιούνται σε όρχεις ή σε ωθήκες κατά την 6<sup>η</sup> εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής, οπότε και τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, τα οποία έχουν ήδη μεταναστεύσει στους γεννητικούς αδένες, αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται με γρήγορους ρυθμούς. Στο στάδιο αυτό της εμβρυϊκής ανάπτυξης ο οϊάκας εμφανίζεται σαν μια χορδή μεσεγχυματικού ιστού που εκτεί-

Ποσοστό εμφάνισης		
1.	Σε τελειόμηνα νεογνά	3 - 3.5%
2.	Σε πρόωρα νεογνά	20 - 30%
3.	Σε νεογνά βάρους < 900 gr	97 - 100%
4.	Σε νεογνά βάρους 2 - 2.5 kg	17%
5.	Μετά το 1ο έτος (ίδιο ενήλικες)	0.8 - 1.5%

Πίνακας 1: Ποσοστό εμφάνισης της κρυφορχίας

νεται από τους αδιαφοροποίητους γεννητικούς αδένες έως το γεννητικό εξόγκωμα <sup>(8)</sup>. Κατά την 7<sup>η</sup> εβδομάδα πραγματοποιείται η διαφοροποίηση σε όρχι των γεννητικών αδένων κάτω από την δράση μιας πρωτεΐνης (αντιγόνο H-Y ή SRY), η έκφραση της οποίας ρυθμίζεται από ένα γονίδιο που εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του Y χρωμοσώματος. Κατά την 8<sup>η</sup> εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής ο εμβρυϊκός όρχις αρχίζει την ορμονική παραγωγή της τεστοστερόνης και του ανασταλτικού παράγοντα του πόρου του Muller (MIF = Mullerian Inhibitin Factor) από τα κύτταρα Leydig και Sertoli αντίστοιχα. Η τεστοστερόνη προάγει την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των πόρων του Wolff και των ανδρικών γεννητικών οργάνων, ενώ ο παράγοντας MIF προάγει την υποστροφή του μυλλέριου πόρου. Μεταξύ της 8<sup>ης</sup> και 16<sup>ης</sup> εβδομάδας της κύησης αναπτύσσονται τα έξω γεννητικά όργανα και το όσχεο <sup>(9, 10)</sup>.

Την περίοδο αυτή εμφανίζεται η ανάπτυξη του οϊάκα, η οποία ρυθμίζεται από κάποιους, άγνωστους μέχρι σήμερα, παράγοντες που εκκρίνονται από τους εμβρυϊκούς όρχεις. Στο τέλος της περιόδου αυτής ο όρχις βρίσκεται κοντά στον έσω βουβωνικό δακτύλιο, όπου και παραμένει μέχρι τον 7<sup>ο</sup> εμβρυϊκό μήνα. Μετά από την συγκεκριμένη αυτή περίοδο της εμβρυϊκής ζωής η περαιτέρω διόγκωση του οϊάκα ακολουθείται από την εκφύλιση του τμήματός του που έρχεται σε επαφή με τον όρχι και την επιδιδυμίδα. Τότε η επιδιδυμίδα κατέρχεται στο όσχεο μέσω του βουβωνικού πόρου έλκοντας και τον όρχι προς τα κάτω Με την κάθοδο αυτή του γεννητικού αδένος συμπαρασύρονται και οι περιτονίες των μυών οι οποίες θα αποτελέσουν και τους μελλοντικούς χιτώνες των όρχεων.

### Κάθοδος των όρχεων

Πρώτη μελέτη σχετική με την παθολογία της κρυφορχίας έγινε από τον John Hunter το 1786 και η γνώμη του ήταν ότι ο οσχεικός σύνδεσμος (οϊάκας) ήταν ο κύριος υπεύθυνος για την φυσιολογική κάθοδο του όρχι μέσα στο ημιόσχεο και ήταν αποδεκτή για πολλά χρόνια. Ο ίδιος μετά το 1841 περιέγραψε τον πιθανό μηχανισμό της καθόδου των όρχεων <sup>(11)</sup>. Από τότε έχουν διατυπωθεί διάφορες αιτιοπαθογεννητικές θεωρίες για να εξηγήσουν τον παραπάνω μηχανισμό, άλλα δυστυχώς δεν έχουν κατορθώσει να εξηγήσουν επαρκώς τον ακριβή μηχανισμό αυτής της συγγενούς ανωμαλίας. Είναι παραδεκτό πλέον σήμερα από όλους τους ερευνητές επί του θέματος ότι για την φυσιολογική κάθοδο του όρχι απαραίτητη είναι η δραστηριότητα του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-όρχεις. Αποτελεί όμως γεγονός ότι η κάθοδος των όρχεων μπορεί να οφείλεται είτε σε μηχανικά είτε σε ενδοκρινολογικά αίτια <sup>(12, 13)</sup>.

#### A) Μηχανικά αίτια (πίνακας 2):

1. Θεωρία της έλξης. Σύμφωνα με αυτή, η κάθοδος των όρχεων στο σύστοιχο ημιόσχεο όσχεο πραγματοποιείται από την ενεργό έλξη που ασκεί ο οϊάκας, ο κρεμαστήρας μυς ή και οι δυο αυτές ανατομικές δομές μαζί στους όρχεις <sup>(8)</sup>.

2. Θεωρία της ανάπτυξης. Κατά την θεωρία αυτή ο οϊάκας δεν ακολουθεί την κεφαλοουριαία ανάπτυξη

του σώματος στο το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης με αποτέλεσμα την παθητική έλξη του όρχι μέσα στο όσχεο<sup>(14)</sup>.

3. Θεωρία της ενδοκοιλιακής πίεσης. Η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης είναι η κύρια δύναμη ώθησης του όρχι διαμέσου του βουβωνικού πόρου στο σύστοιχο ημιόσχεο<sup>(15)</sup>.

4. Θεωρία της διαφοροποίησης της επιδιδυμίδας. Αναπτύχθηκε από τον Hatziselimonicz στις αρχές της δεκαετίας του 1980 και σύμφωνα με αυτή η διαφοροποίηση και ωρίμανση της επιδιδυμίδας προάγει την κάθοδο του όρχι<sup>(16)</sup>.

#### **B) Ορμονικά αίτια:**

Ο Engle πρώτος το 1932 κατάφερε χορηγώντας γοναδοτροπίνες να προωθήσει την κάθοδο των όρχεων σε πιθήκους με κρυφορχία, αποδεικνύοντας την συμβολή των ορμονών αυτών στην φυσιολογική διαδικασία της καθόδου των γονάδων στο όσχεο<sup>(17)</sup>. Παρόμοια συμβολή στην κάθοδο των γεννητικών γονάδων βρέθηκε ωστόσο να έχει και η χορήγηση της τεστοστερόνης, αν και όπως αποδείχθηκε αργότερα η καθοριστική αν-

ορμόνη) παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων εκτός εάν υπάρχει βλάβη των σπερματικών σωληναρίων<sup>(20)</sup>.

Παρά την πληθώρα των Διεθνών Βιβλιογραφικών αναφορών όμως, ο ακριβής ρόλος των ανδρογόνων ορμονών στην κάθοδο των όρχεων δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως. Οι νεώτερες παρατηρήσεις, τόσο σε πειραματικό και εργαστηριακό επίπεδο όσο και σε έμβρυα, αποδεικνύουν ότι ο οϊάκας είναι η ανατομική δομή η οποία είναι στενά συνδεδεμένη με το φαινόμενο αυτό. Ο George και συν. (1988) ανακάλυψαν υποδοχείς της διϋδροτεστοστερόνης (DHT) σε οϊάκες μυών Wistar-rats και υπέθεσαν ότι ο οϊάκας είναι το όργανο στόχος των ανδρογόνων που προκαλεί την κάθοδο των όρχεων. Η ισχύς της παραπάνω θεωρίας αυξάνεται και από την παρατήρηση ότι πυρήνες των κυττάρων του εμβρυϊκού αιδοιομηριαίου νεύρου, το οποίο νευρώνει τον οϊάκα, επηρεάζονται από την δράση των ανδρογόνων σχετικά με την επιμήκυνση του νεύρου<sup>(21, 22)</sup>.

#### **Κρυφορχία και υπογονιμότητα**

Έχει αποδειχθεί ότι ο άνδρας είναι αποκλειστικά υπεύθυνος για την στειρότητα ενός ζευγαριού σε ποσοστό 20%, και συνυπεύθυνος για το ίδιο πρόβλημα σε ποσοστό 30%. Είναι επομένως ευνόητο ότι η ανδρική συμμετοχή στο πρόβλημα της στειρότητας δεν είναι καθόλου αμελητέα. Η κρυφορχία θεωρείται ότι αποτελεί το 4.4% των αιτιών αζωοσπερμίας<sup>(23)</sup>. Στην κρυφορχία παρατηρείται μεγάλου βαθμού καθυστέρηση και αναστολή της ωρίμανσης του σπερματικού επιθηλίου, η οποία συχνά αλλοιώνει την ιστολογική υφή των σπερματοζωαρίων. Διεθνείς μελέτες και έρευνες έχουν αποδείξει πως η ποιότητα του σπέρματος ελαττώνεται σε ποσοστό 44 - 49% στους ασθενείς που παρουσιάζουν ετερόπλευρη κρυφορχία. Αντίθετα, το 72% των ασθενών με χειρουργηθείσα αμφοτερόπλευρη κρυφορχία παρουσιάζει μειωμένη ποιότητα σπέρματος συγκριτικά με το 100% των ασθενών με (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη) κρυφορχία, οι οποίοι δεν έχουν λάβει κανέναν είδος θεραπείας. Αναλύσεις σπέρματος σε άτομα που χειρουργήθηκαν σε ηλικίες μικρότερες των 2 ετών έδειξαν ότι το ακόλουθο σπερμοδιάγραμμα ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων σε ένα ποσοστό που έφθανε μέχρι και το 87,5%<sup>(24)</sup>.

Άλλες έρευνες οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με κρυφορχία απέδειξαν ότι ένα ποσοστό της τάξης του 30% των ασθενών (28 - 32%) με ετερόπλευρη και ένα ποσοστό του 50% (44 - 100%) αυτών με αμφοτερόπλευρη κρυφορχία παρουσιάζουν συγκέντρωση σπερματοζωαρίων με τιμές μικρότερες από 12 - 20 εκατ./ml. Ωστόσο, η πλειονότητα των ασθενών με αμφοτερόπλευρη κρυφορχία μπορεί και να επιτύχει εγκυμοσύνη. Τα ποσοστά γονιμότητας σε αυτά τα ζευγάρια είναι 50%, ενώ στα ζευγάρια όπου ο σύζυγος έχει ετερόπλευρη κρυφορχία το ποσοστό γονιμότητας ανέρχεται στο 81,4%. Παρόλο που τα ζευγάρια αυτά δεν θεωρούνται υπογονίμα, δεν είναι γνωστός ο χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη μιας εγκυμοσύνης<sup>(25, 26)</sup>.

Στο πρώτο 6μηνο της νεογνικής ζωής συμβαίνουν

<b>Θεωρίες μηχανικών αιτιών της καθόδου των όρχεων</b>	
1.	Θεωρία της έλξης
2.	Θεωρία της ανάπτυξης
3.	Θεωρία της ενδοκοιλιακής πίεσης
4.	Θεωρία της διαφοροποίησης της επιδιδυμίδας

**Πίνακας 2:** Μηχανικά αίτια καθόδου των όρχεων.

δρογόνος δράση προερχόταν από την διϋδροτεστοστερόνη (DHT), προϊόν της αναγωγής της τεστοστερόνης από την 5α - αναγωγή. Η χορήγηση αναστολέων της 5α - αναγωγής ή αντιανδρογόνων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι προκαλεί κρυφορχία<sup>(18)</sup>.

Η παρατήρηση ότι η ανεπάρκεια του άξονα υποθάλαμος@υπόφυση@όρχεις αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες της κρυφορχίας αποδεικνύεται από το γεγονός ότι σε πολλά κλινικά σύνδρομα, στα οποία υπάρχει ορμονική δυσλειτουργία, το ποσοστό της πάθησης είναι ιδιαίτερα αυξημένο. Στο σύνδρομο του Kallmann (συγγενής υπογοναδοτρόπος υπογοναδισμός), σε ανεγκεφαλία ή ανωμαλίες της υπόφυσης όπως απλασία ή υποπλασία, σε συγγενείς διαταραχές σύνθεσης ή / και δράσης των ανδρογόνων καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν σύμφωνα με τα δεδομένα της Διεθνούς Βιβλιογραφίας διαταραχή της 5α - αναγωγής τα ποσοστά κρυφορχίας αναφέρονται επίσης ότι είναι αρκετά υψηλά<sup>(19)</sup>.

Επιβεβαίωση της δυσλειτουργίας του άξονα υποθάλαμος@υπόφυση@όρχεις σαν αίτιο κρυφορχίας, αποτελούν και οι παρατηρήσεις διαφόρων ερευνητικών ομάδων ότι τα επίπεδα της LH (ωχρινότροπος ορμόνη) και της τεστοστερόνης είναι χαμηλότερα σε βρέφη και παιδιά με κρυφορχία και ότι η μειωμένη έκκριση των ορμονών αυτών παρατηρείται μόνο στην αρχή της εφηβικής ηλικίας ενώ οι τιμές τείνουν σε φυσιολογικά όρια στο τέλος αυτής. Τα επίπεδα της FSH (θυλακιοτρόπος

μια σειρά από ορμονικά φαινόμενα καθώς και σημαντικές αλλαγές στην ιστολογική υφή των όρχεων που χαρακτηρίζουν την μελλοντική γονιμότητα του βρέφους. Στα φυσιολογικά παιδιά παρατηρείται μια αύξηση των ορμονών FSH και LH μεταξύ της 60<sup>ης</sup> και 90<sup>ης</sup> ημέρας της ενδομητριακής ζωής, η οποία είναι υπεύθυνη για τον πολλαπλασιασμό των εμβρυϊκών κυττάρων Leydig. Η αύξηση του αριθμού των κυττάρων αυτών, όπως είναι φυσικό, προκαλεί αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης, η οποία με την σειρά της ευθύνεται για την έναρξη της ωρίμανσης των γεννητικών κυττάρων<sup>(27)</sup>.

Η ωρίμανση αυτή αρχίζει με την διαφοροποίηση των αρχέγονων γαμετοκυττάρων σε A-"dark" σπερματογόνια (ενήλικου τύπου) και ολοκληρώνεται στο 1<sup>ο</sup> ε-ξάμηνο της βρεφικής ζωής. Μετά την 90<sup>η</sup> ημέρα επέρχεται πτώση των επιπέδων των γοναδοτροπινών και της τεστοστερόνης, μείωση του αριθμού των κυττάρων Leydig, εξαφάνιση των αρχέγονων γαμετοκυττάρων και αύξηση του αριθμού των A-"dark" σπερματογόνων. Ο συνολικός αριθμός των γεννητικών κυττάρων σταδιακά μειώνεται μέχρι την ηλικία του 1<sup>ου</sup> έτους. Στην ηλικία των 4 ετών περίπου αρχίζουν να εμφανίζονται πρωτογενή σπερματοκύτταρα οπότε και η σπερματογένεση σταματά έως την περίοδο της εφηβείας, όπου και ενεργοποιείται ξανά για όλη την υπόλοιπη ζωή του ενήλικου πλέον άνδρα<sup>(28)</sup>.

Νεογνά τα οποία γεννιούνται με κρυψορχία παρουσιάζουν μειωμένη έκκριση των ορμονών FSH και LH με αποτέλεσμα να παρατηρείται συνολικά μικρός αριθμός κυττάρων Leydig και επακόλουθη μειωμένη παραγωγή τεστοστερόνης. Η αναμενόμενη έλλειψη διαφοροποίησης των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων αποδεικνύεται από την ανεύρεση των κυττάρων αυτών κατά το 2<sup>ο</sup> έτος της ζωής, αλλά και από την έλλειψη των κύτταρων τύπου A-"dark" σπερματογόνων<sup>(29)</sup>.

Ο Yavetz και συν. (1992) αναφέρουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της υπογονιμότητας με της λειτουργίας των κυττάρων Sertoli. Ενδεικτική της βλάβης των κυττάρων αυτών είναι η αύξηση των επιπέδων της FSH. Η φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων Sertoli έχει αποδειχθεί ότι εξαρτάται από δύο παράγοντες: 1) τον αιματο-ορχικό φραγμό ο οποίος ελέγχει το ενδοσωληνιακό περιβάλλον και 2) την χαμηλή θερμοκρασία του ορχικού ιστού (1.5 - 2.5 °C < από την κοιλιακή χώρα). Σε περίπτωση κρυψορχίας και τα δύο αυτά συστήματα υπολειπόμενα με αποτέλεσμα την βλάβη των κυττάρων Sertoli και την επακόλουθη μειωμένη ποιότητα του σπέρματος (σπερματικό pattern)<sup>(30)</sup>.

Διάφορες ιστολογικές και κυτταρολογικές μελέτες σε ενδοκοιλιακούς όρχεις έχουν αποδείξει ότι ενώ ο αριθμός των γεννητικών κυττάρων είναι φυσιολογικός κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής, στη συνέχεια παρατηρείται μια προσδευτική μείωση του αριθμού τους. Αυτή η μείωση των γεννητικών κυττάρων, όπως επίσης και η ανάπτυξη περισωληνιακής ίνωσης γίνονται εμφανή μετά την ηλικία των 2 - 3 ετών εξαιτίας της μη επαρκούς ορμονικής δράσης στους πρώτους μήνες της ζωής. Οι αλλοιώσεις που παρατηρούνται σε επίπεδο ηλεκτρονικής μικροσκοπίας ξεκινούν περίπου στην

ηλικία του 1<sup>ου</sup> έτους και συνίστανται σε εκφυλισμό των μιτοχονδρίων και εναπόθεση ινών κολλαγόνου ανάμεσα στα γεννητικά κύτταρα, που τελικά οδηγεί σε μείωση του αριθμού τους<sup>(31)</sup>.

### Αντιμετώπιση

Από την στιγμή που θα τεθεί η διάγνωση της κρυψορχίας με τα διάφορα διαγνωστικά μέσα που υπάρχουν στην διάθεση μας σήμερα, (εκτός από την βασική κλινική εξέταση του ασθενή) τα οποία περιλαμβάνουν: U/S, C/T, MRI, λαπαροσκόπηση, αγγειογραφία και τον ενδοκρινολογικό εργαστηριακό έλεγχο (FSH, LH, hCG) η χορήγηση hCG (χοριακής γοναδοτροπίνης) μπορεί να προκαλέσει σε κάποιες περιπτώσεις κάθοδο των όρχεων, γεγονός που σχετίζεται με σαφή βελτίωση της γονιμότητας. Η χορήγηση όμως δεν είναι αποτελεσματική σε ηλικίες μικρότερες των 2 ετών, οι οποίες θεωρούνται ο ιδανικός χρόνος θεραπείας. Αντίθετα η θεραπεία με Gonadotropin Releasing Hormone GnRH (ορμόνη που προκαλεί την απελευθέρωση της LH και FSH) είναι περισσότερο αποτελεσματική, χωρίς τις παρενέργειες της hCG. Ένα θεραπευτικό σχήμα είναι το ακόλουθο: στην ηλικία 10 μηνών χορήγηση LH-RH/day/3 x 400 μg για 4 εβδομάδες σε μορφή spray. Στην περίπτωση αποτυχίας του παραπάνω θεραπευτικού σχήματος γίνεται εβδομαδιαία χορήγηση 1500 μονάδων ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) για 3 εβδομάδες. Από τα αίτια αποτυχίας της ορμονικής θεραπείας είναι οι ανατομικές ανωμαλίες σε ποσοστό που φθάνει και το 80% (όπως παρουσία βραχύ ή ανοικτού ελυτροπεριτοναϊκού πόρου, ανωμαλίες της επιδιδυμίδας 20%, απόφραξη της εισόδου του όσχεου, εκτοπία) και η υψηλή κρυψορχία<sup>(32, 33)</sup>.

Άλλη μορφή θεραπείας αποτελεί η ορχεοπηξία, χειρουργική μέθοδος, η οποία είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική ακόμα και στην ηλικία του 1ου έτους, οπότε τόσο η επέμβαση όσο και η ανάρρωση είναι ιδιαίτερα απλές. Κάποιες μελέτες έχουν αποδείξει πως η ορχεοπηξία είναι δυνατό να βελτιώσει την μετέπειτα ιστολογική εμφάνιση του όρχι, άποψη η οποία όμως χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Χορήγηση γοναδοτροπίνης GnRH ακολουθούμενη από ορχεοπηξία σε πρώιμο στάδιο θα ήταν η θεραπεία επιλογής σε ασθενείς με ατελή κάθοδο του όρχι ή υποτροπή της κατάστασης μετά από μια ικανοποιητική αρχική ανταπόκριση. Η χειρουργική αντιμετώπιση επιβάλλεται σε περίπτωση αποτυχίας της ορμονοθεραπείας, στην ύπαρξη έκτοπου όρχι και στη συνύπαρξη βουβωνοκήλης (στις δυο τελευταίες περιπτώσεις η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιείται χωρίς να προηγηθεί ορμονοθεραπεία)<sup>(34)</sup>.

Η έγκαιρη ορχεοπηξία καθώς και η ορμονική θεραπεία μεταξύ 1ου και 2ου έτους αποτελούν την θεραπεία εκλογής, διαφορετικά υπάρχουν αρκετά ενδεχόμενα για επιπλοκές όπως: ο τραυματισμός, η συστροφική, η στείρωση και η κακοήθης εξάλλαξη (ιδίως σεμίνωμα σε ηλικία 16 - 35 ετών και σε ένα ποσοστό που ανέρχεται στο 10 - 12% όταν είναι 0.5 - 1% σε φυσιολογικούς όρχεις)<sup>(35)</sup>.

Από το 1899 έχουν εφαρμοσθεί διάφοροι μέθοδοι

ορχεοπηξίας. Τελικά επικράτησε η μέθοδος Winsbury - White, την οποία τροποποίησαν και διέδωσαν οι De Netto και Benson και εφαρμόζεται ακόμη και σήμερα με υψηλά ποσοστά επιτυχίας. Μετά την διάνοιξη του βουβωνικού πόρου και την προσεκτική αποψίλωση του κρεμαστήρα μύ και αποκόλληση του σπερματικού τόνου, ο όρχις τοποθετείται, χωρίς τάση του τόνου, διαμέσου της οσχικής κοιλότητας σε θύλακα μεταξύ του δαρτού χιτώνα και δέρματος του όσχεου. Συνιστάται παράλληλα και η βιοψία του όρχι ενώ στους ενδοκοιλιακούς όρχις, ορχεκτομή στην περίπτωση όπου είναι αδύνατη η καθήλωση αυτών<sup>(34, 35)</sup>.

Άλλες χειρουργικές τεχνικές ορχεοπηξίας οι οποίες έχουν προταθεί κατά καιρούς είναι: αυτή που εφάρμοσαν ο Torek το 1909 και ο Gross το 1953 με έλξη του όρχι που βρισκόταν σε υψηλή θέση και ανάρτηση αυτού στον μηρό (δεν εφαρμόζεται συχνά πλέον σήμερα). Οι Persky και Albert (1971) εφάρμοσαν την σταδιακή κατάσπαση και καθήλωση του όρχι, ο δε Corresly το 1975 πρότεινε την χρήση θήκης silastic, τεχνικές όμως χωρίς μεγάλα ποσοστά επιτυχίας και συνήθως δεν υπερβαίνουν το 60 - 80%<sup>(36, 37)</sup>. Το 1976 οι Silbez και Kelly εφάρμοσαν με μεγάλη επιτυχία την πρώτη αυτομεταμόσχευση όρχι με μικροχειρουργική μέθοδο. Η κύρια ένδειξη αυτής της μικροχειρουργικής τεχνικής είναι μονήρης ιδιαίτερα υψηλός όρχις. Το 1959 για πρώτη φορά, (άλλα μετά το 1980 απόκτησε δημοτικότητα) οι Flower και Stephens εφάρμοσαν ορχεοπηξία με διατομή των σπερματικών αγγείων (ο όρχις διαθέτει και παράπλευρη αιμάτωση από αγγεία τα οποία πορεύονται κατά μήκος του σπερματικού τόνου) και καθήλωση του στο όσχεο με επιτυχή αποτελέσματα τα οποία έφθαναν και το 90%<sup>(38, 39)</sup>. Τέλος κατά την τελευταία δεκαετία άρχισε να εφαρμόζεται με θεαματικά αποτελέσματα τόσο διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά η λαπαροσκοπική χειρουργική προσπέλαση του ενδοκοιλιακού όρχι<sup>(40)</sup>.

#### Συμπεράσματα

Η κρυφορχία αποτελεί τη συχνότερη συγγενή ανωμαλία των έξω γεννητικών οργάνων του άνδρα. Ο ακριβής μηχανισμός της καθόδου των όρχεων στο όσχεο δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστός. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις των όρχεων που σχετίζονται με ορμονικές διαταραχές αρχίζουν σε πολύ νεαρή ηλικία και είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση μορφολογικών ανωμαλιών στην διαδικασία της σπερματογένεσης. Η εκλογή της θεραπείας έχει στόχο στην αντιμετώπιση και των δύο αυτών διαταραχών. Η κρυφορχία είναι μια από τις σημαντικότερες αιτίες της στειρότητας και υπογονιμότητας ενώ η διαπίστωση στο ιστορικό του ασθενή κρυφορχίας που καθυστέρησε ή δεν αντιμετωπίστηκε καθόλου με χειρουργική επέμβαση πρέπει να εξετάζεται σε κάθε περίπτωση στειρότητας.

Τα αγόρια με κρυφορχία αποτελούν μια ετερογενή ομάδα όσον αφορά τις αιτίες που ευθύνονται για την υπογονιμότητά τους. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις των όρχεων, οι οποίες οφείλονται σε μειωμένη ορμονική διέγερση και σε παρατεταμένη παραμονή του γεννητικού αδένος σε μη-οσχική θέση, μπορούν να προληφθούν

με πρώιμη θεραπευτική αγωγή. Ωστόσο μόνο περαιτέρω μελέτες σε ενήλικο πληθυσμό μπορούν να αξιολογήσουν την αξία μιας θεραπείας που συνδυάζει την ορμονική θεραπεία με την χειρουργική θεραπευτική προσέγγιση του προβλήματος.

Η σωστή αντιμετώπιση ενός παιδιού με κρυφορχία που προϋποθέτει την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία δεν ολοκληρώνεται με την καθήλωση του όρχι στο όσχεο, άλλα συνεχίζεται με την παρακολούθηση σε τακτά χρονικά διαστήματα της θέσης και του μεγέθους του όρχι τουλάχιστον μια φορά τον χρόνο με κλινική εξέταση και με υπερηχοτομογραφικό έλεγχο, ενώ πρέπει να ενημερώνονται οι γονείς για τις πιθανές μελλοντικές συνέπειες της κρυφορχίας, ώστε να μην διακοπεί πρώιμα η αναγκαία μακροχρόνια παρακολούθηση, γεγονός που μπορεί να αποβεί ολέθριο για τον νεαρό άνδρα σε περίπτωση εμφάνισης ορχικού νεοπλασμάτος.

#### Βιβλιογραφία

1. Kaplan GW. Nomenclature of Testicular Position. Presented at Soc. for Ped. Urol. Annual Mtg. Toronto Canada June 1991.
2. Whitaker RH. Undescended Testes - The Need for a Standard Classification. Br J Urol 1992; 70: 11-16.
3. Gracia J, Gonzalez N, Gomez ME. Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. British Journal Urology 1995; 75:697-701.
4. McMurrich JP. The development of the human body. A manual of human embryology, 7th ed. Philadelphia, P. Blakiston's Son and Co 1923; 374-6.
5. Snyder HM. Bilateral undescended testes. Eur J Pediatr 1993; 152(Suppl 2):S45.
6. Elder JS. Epididymal anomalies associated with hydrocele /hernia and cryptorchidism: Implications regarding testicular descent. J Urol 1992; 148:624.
7. Μιχαήλ Β. Νεότερες απόψεις στην κρυφορχία. Ελληνική Ουρολογία 1997; 1:67-72.
8. Lemeh CN. A study of the development and structural relationships of the testis and gubernaculum. Surg Gynecol Obstet 1960; 110:164.
9. Hadziselimovic F, Herzog B. The meaning of the Leydig cell in relation to the etiology of cryptorchidism. An experimental electron-microscopic study. J Pediatr Surg 1976; 11:1.
10. Jost A. Problems of Fetal Endocrinology: The Gonadal and Hypophyseal Hormones. Recent Prog Horm Res 1953; 8:379.
11. Hunter JA. A description of the situation of the testis in fetus with its descent into the scrotum in observations on certain parts of the animal economy, New Orleans John J Haswell and Co 1841; 42-50.
12. Hutson JM, Beasley SW. Descent of the Testis. London. Edward Arnold Co 1992.
13. Τσακαγιάννης Ε. Προβλήματα στη θεραπευτική αντιμετώπιση της κρυφορχίας. Ιατρική 1972; 1:68-73.
14. Bergin WC, Gier HT, Marison GB, Coffman GR. A development concept of equine cryptorchidism. Biol Reprod 1970; 3:82.

15. Attah AA, Hutson JM. The role of infra-abdominal pressure in cryptorchidism. *J Urol* 1993; 150:994.
16. Hadziselimovic F. Pathogenesis of cryptorchidism. *Clin Androl* 1981; 7:147.
17. Engle ET. Experimentally induced descent of the testis in the Maraca monkey by hormones from the anterior pituitary and pregnancy urine *Endocrinology* 1932; 16:513.
18. Heyns CF, Hutson JM. Historical review of theories on testicular descent. *J Urol* 1995; 153:754-767.
19. Hatziselimovic F, Thommen L, Girard J, Herzog B. The significance of postnatal gonadotropin for testicular development in normal and cryptorchid testes. *J Urol* 1986; 136:274.
20. De Muinck Keizer-Scharama SMPF, Hazebroek FWJ, Matroos AW, Molenaar JC. Double blind, placebo-controlled study of luteinizing hormone-releasing hormone nasal spray in treatment in undescended testes. *Lancet* 1986; 1:876-879.
21. Miesusset R. Cryptorchidie et temperature testiculaire. *Andrologie* 1995; 5:254-260.
22. George FW, Peterson KG. Partial characterization of the androgen receptor of the newborn rat gubernaculum. *Biol Reprod* 1988; 39:536.
23. Miesusset R, Bujan L, Mansat A, Pontonnier F. Cryptorchidie et infertilité. *Andrologie* 1996; 6,2:282-286.
24. Miesusset R, Bujan L, Mansat G, Mansat A, Pontonnier F. Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism. *Human Reprod* 1995; 10:613-619.
25. Mandat KM, Wiczorkiewicz B, Gubata-Katcata M, Sypniewski J, Bujok G. Semen analysis of patients who had orchidopexy in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 1994; 4:94-97.
26. Alpert PF, Klein RS. Spermatogenesis in the unilateral cryptorchid testis after orchidopexy. *J Urol* 1983; 129:301-302.
27. Δανέζης Ι, Κυρούδη-Βούλγαρη Α, Παπαθανασίου Ζ, Παπαχαράλμπους Ν. Ιστολογική εκτίμηση της λειτουργίας του όρχεως. *Ιπποκράτης* 1978; 1:63-80.
28. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocrine Reviews* 1997; 18: 259-280.
29. Lee PA. Fertility in cryptorchidism. Does treatment make a difference? *Endocrin Metab Clin North Am* 1993; 22:479-490.
30. Yavetz H, Harash B, Paz G, Yogef L, et al. Cryptorchidism: Incidence and sperm quality in infertile men. *Andrologia* 1992; 24:293.
31. Mengel W, Hienz HA, Sieppe WG. Studies on cryptorchidism: comparison histological findings in the germinative epithelium before and after the second year of life. *J Ped Surg* 1974; 9:445-450.
32. Gouglin MT, O'Leary LA, Songer NJ, Bellinger MF, Laporte RE, Lee PA. Time to conception after orchidopexy: evidence for subfertility? *Fertil Steril* 1997; 67,4:742.
33. De Kretser DM. Male infertility. *Lancet* 1997; 349:787-790.
34. Hadziselimovic F. *Cryptorchidism. Management and Implications*. Berlin. Springer-Verlag 1983.
35. Hutson JM, Beasley SW. The postnatal effects of cryptorchidism. In *Descent of the Testis*, Hutson JM, Beasley SW (eds), London Edward Arnold 1992; 74-90.
36. Bloom DA. Two-step orchidopexy with pelvic clip ligation of the spermatic vessels. *J Urol* 1991; 145:1030-1033.
37. Gross RE, Jewett TC Jr. Surgical experience from 1222 operation for undescended testes. *JAMA* 1956; 160:634.
38. Fowler R, Stephens FD. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high-undescended testes. *Aust New Zeal J Surg* 1959; 29:92.
39. Harrison CB, Kaplan GW, Scherz HC, Packer MG, Jones J. Microvascular of the high undescended testis on testicular function. *Amer J Surg* 1990; 160:506.
40. Das S. *Laparoscopic techniques in pediatric urology*. Urologic Laparoscopic Surgery. New York McGraw-Hill 1996; 165-187.