

Humant choriongonadotropin-behandling af kryptorkisme

Effekt af alder og testisplacering

Læge Søren Kjær & overlæge Kári J. Mikines

Amtssygehus i Herlev, Urologisk Afdeling H

Resume

Introduktion: Gennem en længere årrække har man på Urologisk Afdeling H, Amtssygehuset i Gentofte, anvendt humant choriongonadotropin (HCG) i behandlingen af retinerede testis. I et nyere arbejde er der stillet spørgsmålstegn ved effekten af HCG-behandling hos børn under fire år. Undersøgelsens formål var ved en retrospektiv journalgennemgang at opgøre den overordnede effekt af HCG-behandling på kryptorkisme og at påvise, om der er aldersafhængighed, og om behandlingseffekten er relateret til testisplacering.

Materiale og metoder: Ved udtræk fra grønt system (GS)-åben blev der fundet patienter, som havde aktionsdiagnosen retentio testis (DQ53.X) og var blevet undersøgt på Urologisk Afdeling H, Amtssygehuset i Gentofte i perioden fra den 1. november 1998 til den 31. maj 2003. Patienter, som var blevet behandlet med HCG blev inkluderet. Drengene, der var opererede ingvinalt eller skrotalt, eller som tillige havde haft ingvinalhernie, blev ekskluderet, retraktile testis blev identificeret og adskilt fra retinerede testis. Succeskriteriet for effektiv behandling var komplet descensus til bunden af scrotum.

Resultater: I de 306 gennemgåede journaler blev der fundet 121 patienter, som opfyldte inklusionskriterierne. Samlet var der 170 retinerede testis. Den mediane alder ved behandling var 3,6 år. Den overordnede succesrate var 34,7%. Succes i de enkelte alderskategorier var: 1-2 år: 36,7%, 3-4 år: 33,4% og 5-13 år: 35%. Testisplacering ved behandlingsstart viste, at jo mere distal placeringen var før behandlingen, jo større succes.

Konklusion: Succes af HCG-behandling ved kryptorkisme var på 34,7%. Der blev ikke fundet nogen aldersafhængighed af effekten af HCG, men testisplacering før behandlingen havde betydning for succesraten.

Kryptorkisme er en relativt hyppig (3-4%) medfødt lidelse hos drengebørn. Ved etårsalderen er frekvensen ca. 1%, idet den spontane nedsynkning hovedsageligt finder sted inden for de tre første måneder [1].

Kryptorkisme er korreleret med infertilitet og en øget risiko for testikelkræft [2].

Tidlig behandling er vigtig, da reduktionen af stamceller begynder omkring seks månedersalderen og tiltager med stigende alder [3]. Ved opfølgende undersøgelser hos børn, der

er behandlet for kryptorkisme, ses det, at tidlig behandling øger chancen for normal sædkvalitet [4, 5] og nedsætter den relative risiko for at få testikelkræft [6, 7]. Som et alternativ til operation kan hormonet humant choriongonadotropin (HCG) anvendes i behandlingen af kryptorkisme, hvilket er praksis på Urologisk Afdeling H, Amtssygehuset i Gentofte. Gennem tiden er der rapporteret om vidt forskellige succesrater for HCG-behandling, fra 0% til 55% [8], og i et nyere arbejde [9] er effekten af HCG-behandling hos børn under fire år draget i tvivl.

Formålet med denne undersøgelse var ved en retrospektiv journalgennemgang at opgøre den overordnede effekt af HCG-behandling på kryptorkisme og at undersøge, om der er aldersafhængighed, og om effekten er relateret til placering af testis ved påbegyndelse af behandlingen.

Materiale og metoder

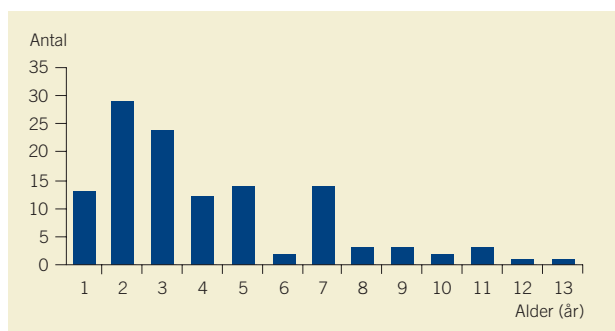
Ved udtræk fra grønt system (GS)-åben blev der fundet patienter, som havde aktionsdiagnosen retentio testis (DQ53.X) og var blevet undersøgt på Urologisk Afdeling H, Amtssygehuset i Gentofte i perioden fra den 1. november 1998 til den 31. maj 2003. I alt blev der gennemgået 308 journaler. Patienter i alderen 1-13 år (med såvel unilateral som bilateral retentio testis), som havde modtaget hormonbehandling i form af HCG-injektioner blev inkluderet. Drengene, som tidligere var blevet opereret ingvinalt eller skrotalt, eller som tillige havde haft ingvinal hernie, blev ekskluderet.

Fra journalerne blev følgende registreret: drengenes alder ved behandlingens påbegyndelse, testiklens placering uden manipulation før behandling, hvorvidt testiklen var retraktil eller retineret, unilateral eller bilateral affektion, bivirkninger, den undersøgende læge og om der var succes ved behandlingen. Journalernes angivelse af den testikulære placering blev graderet, hver testikel for sig, på følgende måde:

- T0: intraabdominale testis
- T1: intrakanalikulære testis
- T2: Ekstrakanalikulært suprapubisk testis
- T3: Ekstrakanalikulært infrapubisk testis
- T4: Ektopisk testis [2].

Ud fra journalangivelser af manipulationsfund adskiltes retraktile testis fra retinerede testis. Retraktile testis er lejret uden for scrotum af en aktiv cremasterrefleks, men kan ved

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 1. Aldersfordeling hos børn, der havde kryptorkisme og blev behandlet med humant choriongonadotropin.

manipulation bringes på plads og bliver kortvarigt i scrotum, efter at trækket slippes. Retinerede testis kan ikke bringes ned i scrotum [2]. Drengene blev desuden inddelt i tre alderskategorier: 1-2 år, 3-4 år og 5-13 år.

Hormonindsprøjtningerne var foretaget hos drengenes egen læge og bestod af tre injektioner givet med en uges mellemrum. Dosis var 200 IE/kg legemsvægt dog maks. 3.000 IE. Dette giver en samlet dosis svarende til et regimen med 100 IE/kg \times 2 ugentlig i tre uger, hvilket anvendes i andre studier [9, 10]. I en metaanalyse [11] angives det, at få injektioner (3-4) giver samme effekt som hyppige injektioner. Resultatet af behandlingen blev tilstræbt vurderet 3-5 uger efter den sidste indsprøjtning. Succeskriteriet var komplet descensus til intraskrotal placering i bunden af scrotum. De tilfælde, hvor testiklerne efter at have været i scrotum blev retinerede igen, blev registreret som behandlingssvigt. Desuden blev de tilfælde, hvor testiklen gik fra retineret tilstand til retraktil tilstand, registreret.

Resultaterne er opgivet i procent, de statistiske beregninger er udført på et 95%-niveau. Til den statistiske analyse blev der anvendt χ^2 -test.

Resultater

Der blev gennemgået 306 journaler. I alt 140 patienter modtog HCG-behandling, af dem havde 11 ikke retinerede testikler, men retraktile testikler, og otte blev ekskluderet af anden grund (to patienter var tidligere blevet opereret i testis eller det ingvinale området, tre patienter manglede opfølgning efter HCG-behandling, to patienter havde et ingvinalt hernie, og en patient var blevet behandlet på et andet hospital). Dette efterlod 121 patienter med i alt 170 retinerede testikler. De resterende patienter kunne inddeles på følgende måde: 83 patienter blev behandlet med primær operation, 18 patienter fik ingen behandling, 49 patienter havde retraktile testikler og fik ingen behandling, seks patienter manglende en testikel, og ti patienter havde ikke kryptorkisme.

De undersøgende læger, som iværksatte behandlingen, var i 51% af tilfældene speciallæger i urologi, 46% var 1. reserve-læger, og kun 3% af behandlingerne blev iværksat af reserve-læger.

Den mediane alder ved behandlingens påbegyndelse var 3,6 år, med en aldersspredning på 1-13 år. Hovedparten var under seks år (76%) (Figur 1).

Effekten af HCG-behandlingen blev opgjort for hver testikel for sig. Den overordnede succesrate var 34,7% (95% konfidensinterval (KI), 27,5-41,9%). Ved separat opgørelse for unilaterale og bilaterale retentio testis, var der en succes på hhv. 30,6% og 37,8%, χ^2 : $p > 0,05$. Hos patienter med bilateral kryptorkisme oplevede 28,7% fuld descensus på begge sider (KI, 16-41%). Der blev ikke fundet nogen forskel på behandlingssucces imellem de tre alderskategorier (Tabel 1). Placeringen af testiklen inden behandling viste sig at være af betydning, jo mere distal placering, jo større succes rate (Tabel 2). Ved 21 retinerede testis opnåede man en form for succes, da de blev retraktile efter HCG-behandling. Hvad angår bivirkninger, var journaloplysningerne sparsomme. Kun hos tre børn er der i journalen registreret vækst af penis og hos et barn erektioner.

Diskussion

I en metaanalyse [8] rapporteres der om vidt forskellige succesrater (0-55%) for hormonbehandling med HCG. Samlet fandt man, at effekten af HCG var 19% i de kombinerede randomiserede undersøgelser, *luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH) versus HCG. I de ikke-randomiserede undersøgelser var den samlede HCG-effekt på 33%. I en senere metaundersøgelse [11], hvori man sammenlignede forskellige randomiserede homonbehandling (HCG og gonadotropinfrisættende hormon (GnRH) i forskellige doser, administrationsmåder og intervaller) blev intramuskulær HCG-behandling fundet at have en effekt hos 25% af børnene. I denne

Tabel 1. Succesrate for humant choriongonadotropin-behandling af retinerede testis i tre aldersgrupper hos 1-13-årige drenge.

	Alder, år		
	1-2	3-4	5-13
Antal behandlede testikler	62	51	57
Antal succeser	22	17	20
Procent succes (χ^2 : $p > 0,05$)	35,5	33,3	35,1

Tabel 2. Succes af humant choriongonadotropin-behandling på retinerede testis i position T0-T4 hos 1-13-årige drenge.

	Retinerede testis-position				
	T0	T1	T2	T3	T4
Antal behandlede testikler	10	93	48	18	1
Antal succeser	4	24	18	13	0
Procent succes	40	25,8	37,5	72,2	0

χ^2 : $p < 0,05$ for T0, T1, T2, og T3.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

metaanalyse kunne det ikke påvises, at dosering og interval havde betydning for effekten.

Vi fandt en effekt på 34,7% svarende til den i [8] fundne værdi for ikke-randomiserede undersøgelser, hvilket er lidt højere end effekten i [11]. Det er sandsynligt, at vores resultat overvurderer effekten af HCG ved kryptorkismebehandling, da man på Amtssygehuset i Gentofte kun har behandlet få drenge med intraabdominale og ektopiske testikler med HCG, grundet den kendte lave effekt heraf hos disse patienter. På denne måde har man reserveret HCG til de patienter, hos hvem man har påvist god effekt af behandlingen. Der var 83 af de 306 gennemgåede patienter, som blev opereret primært uden forudgående HCG-behandling, hvorfor den høje succesrate kan være udtryk for en vis selektion.

I en prospektiv undersøgelse [12], som patientmæssigt er sammenlignelig med denne undersøgelse (retraktile og nonpalpable testikler ekskluderedes, medianalder på 4,2 år (spændvidde 0,5-13 år)), fandt man, at succesraten for HCG var 34,5% (39 ud af 113). Disse resultater svarer fuldt ud til vores fund.

Ifølge *Cortes et al* [9] har hormonbehandling før fireårsalderen en yderst begrænset effekt på testikulær descensus, men ifølge metaanalysen [8] påvirker alderen, hvor hormonbehandling gives, ikke succesraten, når drenge under fire år og drenge over fire år sammenlignes, og ved sammenligning af hormonbehandlede drenge < 2 år og ældre drenge fandt man samme effekt [13]. I vores undersøgelse blev der heller ikke fundet nogen aldersafhængig effekt af HCG-behandlingen, så det må konkluderes, at de helt små børn også har effekt af behandlingen.

Det er formålstjenligt at behandle så tidligt, som det er muligt med henblik på bevarelse af sædceller i testiklerne [3-5] og pga. risiko for udvikling af testikelkræft [6, 7]. Den spontane nedsyknning sker hovedsageligt inden for de tre første måneder [1]. I et opfølgingsstudium [1], der omfattede 68 cases (100 testikler) med bevarede retinerede testikler efter nimbånersalderen og en observationsperiode på 7-11 år, så man ingen spontan decensus. På denne baggrund kan det konkluderes, at behandling kan iværksættes ved etårsalderen, uden at man behandler potentielt raske børn.

Det er kendt, at effekten af HCG-behandling på ikkepalpable testis er yderst ringe, men at effekten stiger, jo mere distalt placering testis har før påbegyndelse af hormonbehandling [14]. I et studie, hvor man både anvendte LHRH og HCG, var nedsykningsraten bedre i de ældre aldersgrupper, men når man tog højde for den testikulære placering var der ikke nogen signifikant aldersforskel [14]. Resultaterne af vores opgørelse viser, at effekten af HCG var bedre, jo mere distal placeringen af testis var før påbegyndelse af behandlingen, hvilket svarer til, hvad andre har observeret. Dog skal det nævnes, at man ved behandling af intraabdominale testikler havde en høj succesfrekvens (40%), men da der kun var ti testikler i denne gruppe, kan dette resultat ikke betragtes som repræsentativt.

Delvis succes, hvor man opnår en mere distal placering af testis og dermed forbedret position efter hormonbehandling, er en sidegevinst ved HCG-behandlingen og kan lette efterfølgende kirurgi [10].

Bivirkninger i forbindelse med HCG-behandling ses i form af erektion, vækst af penis, psykiske ændringer, smerter i injektionsområdet, smerter i genitalregionen [10], udvikling af pubeshår og pigmentering af scrotum [2]. De nævnte bivirkninger forsvinder dog, når behandlingen ophører.

I denne undersøgelse var der i journalerne opgivet usædvanlig få bivirkninger. Forklaringen skal sandsynligvis findes i, at børnenes forældre var grundigt informeret om mulige bivirkninger, inden behandlingen blev iværksat, hvorfor der ikke er fokuseret på dette i journalerne.

Ved HCG-behandling forekommer der histologisk påvirkning af testes. Umiddelbart efter behandlingens ophør ses en lettere inflammation, men efter 6-12 måneder er der ikke tegn på inflammation eller deraf følgende tubulær skade [15]. Der kan påvises en øget mængde af apoptotiske spermatogonier efter HCG-behandlingen [16, 17], men efter 3-14 måneder er niveauet af apoptose normalt igen, og mængden af apoptose er ikke aldersafhængig [17]. Om reaktionerne på HCG-behandlingen skader den fremtidige mandlige fertilitet, må derfor overvejes.

I biopsier fra otte HCG-behandlede drenge (1-3 år) sås, at de havde færre spermatogonier pr. tubuli end de drenge, der var blevet opereret direkte [9]. I et andet studium med 20 HCG-behandlede drenge (medianalder fire år) fandt man, at antallet af spermatogonier pr. tubulærtværsnit og andelen af tubuli, der indeholdt spermatogonier, var forøget hos de behandlede drenge i forhold til hos de drenge, der var blevet opereret direkte [18]. I et opfølgingsstudium ca. 13 år efter HCG-behandlingen fandt man ikke forskel i sædkvaliteten hos HCG-behandlede og opererede børn [16].

Ud fra det ovenstående må det konkluderes, at hos de ældre drenge (>3 år) skulle behandlingen ikke umiddelbart medføre risiko for varige skader. HCG-behandling af de helt små drenge bør undlades ud fra et forsigtighedsprincip, da deres spermatogonier muligvis skades af behandlingen.

Den kirurgiske behandling er ikke helt fejlfri. Ved ekstraingvinale testis er der ca. 90% succes, men ved mere end 25% af de abdominale testis er der ikke succes, da testis ikke forbliver i scrotum eller atrofiere [19]. Ved orkiopeksi kan der opstå komplikationer i form af hæmatom, infektion, skade på n. ilioinguinalis, postoperativ torsion, skade på vas deferens og devaskularisering af testis [2], og ved en opfølgende undersøgelse efter orkiopeksi fandt man, at der var opstået hypoplasi hos 9% [20].

Det ovenfor nævnte bør inddrages i overvejelserne om berettigelsen af HCG i behandlingen af kryptorkisme. Injektionsbehandlingen er et langt mindre indgreb end operation og indebærer ikke risiko for de komplikationer, der ses ved orkiopeksi. Desuden kan HCG som tidligere nævnt forbedre

VIDENS KAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

testispositionen før operation. Derfor bør HCG-behandling forsøges inden operation.

Konklusion

HCG-behandling har en berettigelse med et behandlingsregimen som det, der anvendes på Urologisk Afdeling H, Amtssygehuset i Gentofte, da der er en succesrate på 34,7%. Den observerede effekt af HCG-behandlingen er ikke aldersafhængig, men afhænger af testisplacering før behandlingen.

Korrespondance: Søren Kjær, Kronborggade 1, 1. tv., DK-2200 København N.
E-mail: kjaer@tiscali.dk

Antaget: 4. september 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Scorer CG. The descent of the testis. *Arch Dis Child.* 1964; 39: 605-9.
2. Schneck FX, Bellinger MF. Abnormalities of the testis and scrotum and their surgical management. I: Campbell's urology. Philadelphia: Saunders, 2002: 2353-94.
3. Wilkerson ML, Bartone FF, Fox L et al. Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Horm Res* 2001;55:18-20.
4. Mandat KM, Wiczorkiewicz B, Gubala-Kacala M et al. Semen analysis of patients who had orchidopexy in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 1994;4:94-7.
5. Taskinen S, Hovatta O, Wikstrom S. Early treatment of cryptorchidism, semen quality and testicular endocrinology. *J Urol* 1996;156:82-4.
6. Møller H, Prener A, Skakkebaek NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1996;7:264-74.
7. Potters LM, Brown LM, Hoover RN et al. Testicular cancer risk among young men: role of cryptorchidism and inguinal hernia. *J Natl Cancer Inst* 1985;74: 377-81.
8. Pyörala S, Huttunen NP, Uhari M. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2795-9.
9. Cortes D, Thorup J, Visfeldt J. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol* 2000;163:1290-2.
10. Christiansen P, Müller JR, Buhl SB et al. Kryptorkisme. *Ugeskr Læger* 1993; 155:3287-90.
11. Henna MR, Del Nero RGM, Sampaio CZS et al. Hormonal cryptorchidism therapy: systematic review with metanalysis of randomized clinical trials. *Pediatr Surg Int* 2004;20:357-9.
12. Esposito C, De Lucia A, Palmieri A et al. Comparison of five different hormonal treatment protocols for children with cryptorchidism. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:246-9.
13. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ghirri P et al. Hormonal treatment for unilateral inguinal testis: comparison of four different treatments. *Horm Res* 2001;55: 236-9.
14. Lala R, Matarazzo P, Chiabotto P et al. Early hormonal and surgical treatment of cryptorchidism. *J Urol* 1997;157:1898-901.
15. Hjertkvist M, Lackgren G, Ploen L et al. Does HCG treatment induce inflammation-like changes in undescended testes in boys? *J Pediatr Surg* 1993;28: 254-8.
16. Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O et al. Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *J Clin Invest* 1997;100:2341-6.
17. Heiskanen P, Billig H, Toppari J et al. Apoptotic cell death in the normal and cryptorchid human testis: the effect of human chorionic gonadotropin on testicular cell survival. *Pediatr Res* 1996;40:351-6.
18. Demirbilek S, Atayurt HF, Celik N et al. Does treatment with human chorionic gonadotropin induce reversible changes in undescended testes in boys? *Pediatr Surg Int* 1997;12:591-4.
19. Docimo SG. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. *J Urol* 1995;154:1148-52.
20. Adamsen S, Borjesson B. Factors affecting the outcome of orchiopexy for undescended testis. *Acta Chir Scand* 1988;154:529-33.

Synsnedsettelse ved Wernickes syndrom betinget af nystagmus

Reservelæge Michael E. Lindholt

Holstebro Centralsygehus, Øjenafdelingen

Vitaminet thiamin (B₁) findes især i korn og andre frøkerner samt i magert kød, lever, nyrer og æg. Thiamin er essentiel for glukoseforbrændingen i mitokondrier som koenzym i pyruvatdehydrogenase. Nerveceller er afhængige af glukoseforbrænding og er derfor særligt udsatte ved thiaminmangel. Tærsklen for symptomatisk thiaminmangel er individuel og formentlig genetisk bestemt [1]. I Danmark ses thiaminmangel oftest hos personer, hvis energibehov hovedsagelig dækkes af alkohol. Udløsende faktor for symptomatisk thiaminmangel kan være opkastning eller slankekur. Andre årsager er anorexia nervosa, vedvarende opkastninger ved f.eks. graviditet og fejlermæring.

Sygehistorie

En 42-årig mand med et periodisk overforbrug af alkohol blev indlagt akut grundet væggtab, opkastninger og muskelsmerter i en 2-3 ugers periode. Medicinsk var patienten kronisk medtaget, vågen og klar. Bortset fra synsnedsettelse blev han initialt vurderet til at være neurologisk intakt. Han havde bensmerter ved gang og foretrak at komme omkring i kørestol. Serologisk kalium var 2,8 mM (3,2-4,6), sænkingsreaktion var 12 arb.enh. (2-25), C-reaktivt protein var 11 mg/l (0,0-9,9), leukocytter $10,3 \times 10^9/l$ (4,0-11,0), basisk fosfatase 151 U/l (80-275) og alanin-aminotransferase 159 U/l (10-35). Grundet synsnedsettelsen blev patienten tilset af en øjnelæge.

Oftalmologisk fandt man nedsat synsstyrke reduceret til fingertælling, men hævet til 0,3 (6/18) ved nedadblink. Patienten havde normale synsfelter for hånd, og pupilreaktion og farvediskrimination var normale. Øjenbevægelserne var derimod påvirkede med fin, hurtig, horisontal og vertikal nystag-