

# DIRK VANDERSCHUEREN

## HOE ONTWIKKELEN FOETALE TESTES ZICH?

### GENETISCH

Bij de bevruchting is de genetische sekse bepaald: 46XY bij een normale man. Ronde week 7 vindt er differentiatie plaats onder invloed van het Y chromosoom. Hier spelen vooral TDF (= testis determining factor) en SRY (= seks determining regio) een belangrijke rol.

### HORMONAAL

De hypofyse ontstaat in week 4 en vanaf week 10 zijn LH en FSH actief (dit enkel bij een mannelijke foetus). Onder invloed van SRY en TDF zijn de testis ontwikkeld, in deze testis zitten setroli en leydigcellen. De sertolicellen produceren het AMH (= anti müller hormoon) De leydigcellen produceren T (= testosteron) en DHT (dihydrotestosteron).

### GESLACHTELIJK

Onder invloed van T zullen de tests indalen (van de nieren naar het lieskanaal) en zal de buis van Wolf verder ontwikkelen. AMH gaat zorgen dat de testes afdalen en de buis van Müller verdwijnt. Uit de buis van Wolf ontstaan de bijbal, zaadblaasjes en zaadleider. DHT zal zorgen voor de differentiatie van het tuberculum genitale (fusie van het cloacale membraan) en hieruit ontwikkelt zich de penis. Verder zorgt DHT ook voor de differentiatie van de sinus urogenitalis tot de prostaat.

## HOE ONTWIKKELEN FOETALE UITWENDIGE ORGANEN ZICH?

### GENETISCH

Bij de bevruchting is de genetische sekse bepaald: 46XY bij een normale man. Ronde week 7 vindt er differentiatie plaats onder invloed van het Y chromosoom. Hier spelen vooral TDF (= testis determining factor) en SRY (= seks determining regio) een belangrijke rol.

### HORMONAAL

De hypofyse ontstaat in week 4 en vanaf week 10 zijn LH en FSH actief (dit enkel bij een mannelijke foetus). Onder invloed van SRY en TDF zijn de testis ontwikkeld, in deze testis zitten setroli en leydigcellen. De sertolicellen produceren het AMH (= anti müller hormoon) De leydigcellen produceren T (= testosteron) en DHT (dihydrotestosteron).

### GESLACHTELIJK

De penis zal zich vormen uit het tuberculum genitale. De 2 genitale wallen fuseren, waardoor de urethra (vanuit urogenitale wallen) en het scrotum (vanuit labioscrotale wallen) ontstaan. Dit proces is afgerond in de 20<sup>ste</sup> week.

= chromosomale afwijkingen die resulteren in afwijkende genitalia interna en externa. Deze afwijkingen kunnen variëren van ambigue genitalia tot het omkeren van het geslacht. 1/400 pasgeborenen heeft een chromosomale afwijking.

## SYNDROOM VAN TURNER

### ALGEMENE KENMERKEN

- Kleine gestalte
- Lage haarlijn
- Webbed neck
- Slechte borstontwikkeling/uitblijven secundaire geslachtskenmerken
- Bruine plekken (nevi)
- Abnormale huidplooien
- Abnormale elleboogstructuren
- Hartafwijkingen
- Lymfoedeem
- Infertiliteit
- Amenorroe

### 45 XO (XX)

= vrouwelijke fenotype

- Streak gonaden
- Restanten buis van Muller
- Rudimentaire eierstokken
- Primaire amenorroe
- Uitblijven secundaire geslachtskenmerken
- infertiliteit

### 45 XO (XY)

= mannelijk fenotype

- Streak gonaden
- Restanten buis van Muller
- (niet) ingedaalde testes
- Hypospadie
- Kleine fallus
- Gynaecomastie

---

## 46 XY (5%)

Streak gonaden

Geen AMH dus de buizen van Müller blijven bestaan  
crytorchisme

### WARE HERMAFRODIET

= diagnose kan alleen gesteld worden als er zowel ovaria als testiculair weefsel kan worden gevonden. Het merendeel wordt opgevoed als jongen in verband met de grootte van de fallus en deze CL hebben hypospadie. In ongeveer 60 % van de gevallen is er echter het karyotypering 46 XX en hebben ze dus vrouwelijke kenmerken (2/3 menstrueert normaal).

- Ambigue genitalia (ovaria- + testesweefsel)
- Hypospadie
- Normale menstruatie
- Normale borstontwikkeling

### XX MALE (46 XX SRY+)

- Stoornis in testiculaire ontwikkeling
- Mannelijke fenotype door de aanleg van de testes door het SRY gen

### XYY MALE (47 XYY)

- Kleine (niet ingedaalde) testes
- 1/1000
- Hypospadie
- Forse lichaamsbouw
- Sociaal onaangepast
- Normale vruchtbaarheid

### KLINEFLETER

- 1/500
- Fenotypisch mannelijk
- Kleine testes die vast aanvoelen
- Azoöpermie
- Gynaecomastie
- Involutie van de testes op latere leeftijd waardoor serum T abnormale waarden zal hebben

-

## WAT KENMERKT EEN STOORNIS VAN DE GESLACHTSDIFFERENTIATIE? BESPREEK 2 VAN DEZE STOORNISSEN.

= stoornissen in de productie en functie van androgenen. Dit kan zijn ten gevolge van enzymdeficiënties of problemen met de androgeenreceptor.

### ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME (AIS)

- Defect androgeenreceptor
- Ongevoeligheid voor androgenen
- Vrouwelijke genitalia externa
- Blind eindigende vagina
- Afwezigheid van structuren afkomstig van de buis van wolf
- Afwezigheid prostaat
- Gynaecomastie
- Geen oksel of pubisbehaaring

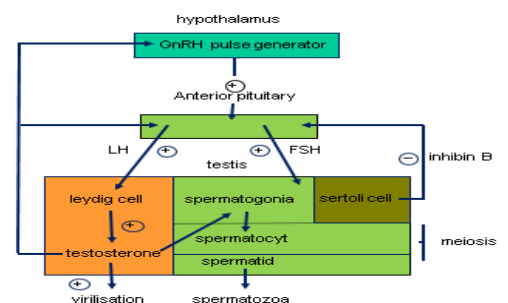
### CONGENITALE BIJNIERSCHORSHYPERPLASIE

Aangeboren stoornissen van de bijnierschors die een verhoogde secretie van mannelijke hormonen tot gevolg hebben. Bij een vrouwelijke foetus zal dit aanleiding geven tot virilisatie. Dit kan soms pas tot uiting komen na de puberteit: cyclusstoornissen of hirsutisme of acné.

## HOE GEBEURT IN DE HERSENEN DE CONTROLE VAN DE SPERMATOGENESE EN DE TESTOSTERONPRODUCTIE?

T afscheiding door de leydigcellen gebeurt in het prenatale leven vooral onder invloed van BHCG, maar tijdens de puberteit neemt de hypothalamushypofyse de controle over de T productie over. T wordt in de testis geproduceerd: hoge intratesticulaire T concentraties zijn nodig voor zaadvorming.

Vanuit de hypothalamus stimuleert het GNRH pulsatiel de secretie van de hypofysaire gonadotrofines FSH en LH. Als deze GNRH pulse generator stopt valt dus ook de zaadvorming weg: zowel LH als FSH zijn namelijk belangrijk voor de spermatogenese.



LH stimuleert de T productie door de leydigcellen.

FSH bindt specifiek aan receptoren in de sertolicellen.

Zowel de input van spermatogonia in de meiose als de output van spermatozoa uit de meiose zijn afhankelijk van lokale T productie. Bij uitval van de hypothalamus of hypofyse is het defect van spermatogenese dan ook vroegtijdig en volledig (al vanaf het niveau van de spermatogonia). Daarom zal na het heropstarten van de pulse generator en/of toediening van gonadotrofines ook 6 maand duren voor de spermatogenese terug optreedt.

Hypothalamus- hypofyse- gonaden as is heel efficiënt: zelden is het falen van deze regulatie de oorzaak van problemen met de spermatogenese: belang nauwkeurig

feedbackmechanisme. T controleert hierbij de secretie van LH en dit op het niveau van de hypothalamus en de hypofyse. Inhibine B wordt afgescheiden door de sertolicellen en controleert de FSH secretie.

Genetische afwijkingen ten gevolge van mutaties van de structuur van GNRH, LH of FSH of de hormoonreceptoren zijn beperkt. Afwijkingen van de GNRH pulse generator treden ook weinig op en geven bij de geboorte al aanleiding tot verminderde ontwikkeling van uitwendige genitalia. Bij afwijkingen van hypothalamus en hypofyse wordt de productie LH en FSH en dus ook T geremd, maar ook de spermatogenese en is er sprake van hypovirilisatie.

#### WAT IS DE FUNCTIE VAN TESTOSTERON DOORHEEN DE LEVENSLIJP?

##### PRENATAAL

= onder invloed van Beta HCG

- Seksuele differentiatie van uitwendige genitalia in mannelijke richting
- Differentiatie van mannelijke inwendige genitalia
- Indaling testis

##### NEONATAAL

Seksuele differentiatie van de hersenen

##### PUBERTEIT

= onder invloed van de hypothalamushypofyse

- Spermatogenese
- Anabool (meer spier en minder vet, opbouw botmassa, stimulatie erythropoiese)
- Secundaire geslachtskenmerken
- Seksueel: libido, nachtelijke erecties, ejaculatie, ontwikkelen prostaat
- Feedback regulatie GNRH en gonadotrofines
- Sluiten groeikaakbeenschijven

##### NA PUBERTEIT

Behoud anabole effecten, spermatogenese, secundaire geslachtskenmerken (behaving) en libido.

## INVLOED

Prenataal zal testosteron ervoor zorgen dat de uitwendige en inwendige genitalia zich gaan differentiëren in mannelijke richting. Het zal er bovendien ook voor zorgen dat de testes inguïnoscrotaal gaan indalen.

## OORZAKEN AFWEZIGHEID/STOORNIS VAN ANDROGENEN

- Stoornissen in geslachtsdeterminatie (stoornis XX/XY)
- Stoornissen in geslachtsdifferentiatie (stoornis androgeenreceptor/CAH/AMH gen)
- Stoornis in GnRH-pulsgenerator (hypothalamus)
- Stoornis in productie LH/FSH (hypofyse)

## GEVOLGEN AFWEZIGHEID/STOORNIS VAN ANDROGENEN

### PRENATAAL

- Geen differentiatie inwendige en uitwendige geslachtsorganen
- Geen inguïnoscrotale afdaling van testes

### NEONATAAL

- Geen seksuele differentiatie van hersenen

### PUBERTAIR

- Subfertiliteit
- Stoornis van anabole effecten
- Stoornis van secundaire geslachtskenmerken
- Stoornis in seksueel effect
- Stoornis in feedbackmechanisme
- Geen sluiten van groeikraakbeenschijven

### VOLWASSENHEID

Geen behoud van pubertaire effecten

## VOORBEELDEN WAT KAN MISGAAN

Normale ontwikkeling van XX/XY, maar stoornis in androgeenreceptor of enzymdeficiënties.

### PSEUDOHERMAFRODITISME (XX)

Genotypische vrouw met typische kenmerken van androgenen, namelijk hirsutisme, acné en cyclusstoornissen. De foetus gaat virilisatie ondergaan. Dit komt voor bij een stoornis van de bijnier (bv. CAH) waardoor ze overactief worden en teveel androgenen gaan produceren.

## PSEUDOHERMAFRODITISME (XY)

Genotypische man met typische vrouwelijke kenmerken en ze voelen zich ook helemaal vrouw. De foetus heeft onvoldoende virilisatie gehad, waardoor er cryptorchisme is en ontbrekende vrouwelijke genitalia interna (AMH aanwezig). Kenmerken zijn een vrouwelijke habitus, overmatige borstvorming, afwezige pubis- en okselbehaarung en een blind eindigende vagina. Dit komt voor bij een stoornis in de androgeenreceptor (bv. enzymdeficiënties), waardoor het testosteron dat geproduceerd wordt zijn actie niet kan ondernemen.

## WAT IS PRIMAIR EN SECUNDAIR HYPOGONADISME? WAT IS HET VERSCHIL?

= Hypogonadisme = aantal klinische symptomen door tekort aan androgenen (testosteron)

### PRIMAIR

Oorzaak = testiculaire disfunctie (congenitaal of verworven)

Diagnose: hoog LH of syndroom van Klinefelter (karyotype)

Behandeling: androgeensubstitutie (injecties, transdermaal, oraal)

### SECUNDAIR

Oorzaak = pre-testiculaire disfunctie (congenitaal of verworven)

Verminderde afgifte gonadotrofines en/of Verminderde werking GnRH ter hoogte van de hypothalamus/hypofyse

Diagnose: laag/normaal LH – aanvullend onderzoek (bv. prolactine)

Behandeling: androgeensubstitutie (injecties, transdermaal, oraal)

## BESCHRIJF HET STAPPENPLAN VAN DE KLINISCHE EVALUATIE VAN SUBFERTILITEIT BIJ EEN VOLWASSEN MAN.

1. Klinische subfertiliteit zonder andere klachten
2. Presentatie tekens en/of klachten suggestief voor hypogonadisme

### STAP 1: SUBFERTILITEIT

Onvervulde kinderwens van minstens 1 jaar. Buiten deze context heeft evaluatie van een spermioogram weinig zin.

### STAP 2: BIJ HERHALING EEN AFWIJKEN SPERMIOGRAM

- In ideale omstandigheden onderzocht (smorgens voor 10 uur en geen te lang transport: vers spermastaal, meestal totaal T)
- 30 % van de paren

### STAP 3: KLINISCHE EVALUATIE

- Oorzaken opsporen die de spermatogenese kunnen verstoren aan de hand van de WHO richtlijnen.
- Deze oorzaken kunnen , pre testiculair (1- 2%) , testiculair (30- 40 %) en post testiculair (10- 20 %) zijn. 40 tot 50 % blijft onverklaard

### Anamnese

Aandacht voor scheerfrequentie, daling libido en ejaculatievolume.

### Klinische onderzoek

- Testisvolume (>15ml) en consistentie = vergelijken met een caliper.
- Scrotale inhoud: bijbal, vena spermatica, zaadleider
- Zaadblaasjes en prostaat

### Diagnostische criteria mannelijke subfertiliteit (WHO checklist)

- Geen oorzaak
- Iatrogene oorzaak
- Systemische oorzaak (tijdelijke voorstoring door bv. Koorts of inflammatoire ziekten)
- Geïsoleerde afwijkingen semen plasma (bv. Abnormaal hoge viscositeit)
- Congenitale afwijkingen
- Idiopathische azoöspermie
- Idiopathische oligozoöspermie
- Idiopathische tetrazoöspermie
- Obstructieve azoöspermie
- Endocrien logische afwijkingen
- Verworven testiculaire beschadiging
- Spatader
- Infectie accessoire klieren
- Immunologische oorzaak

## STAP 4: HORMONALE EN GENETISCHE EVALUATIE

Bloedname bij vermoeden hypogonadisme, azoöspermie of oligozoöspermie.

### Genetische screening

- DNA (mutatie mucoviscidose gen, microdeletaties Y chromosoom)
- Karyotypering

### Hormonale evaluatie

- Hypothalamushypofyse heeft belangrijke invloed op de spermatogenese dus ook op de zaadvorming



---

### WELKE HORMONEN KAN JE METEN?

- Functioneel onderzoek van de hypofyse kan theoretisch door evaluatie van de stimulatie van gonadotrofines na toediening van GNRH (zelden nog nodig in de praktijk, enkel bij vertraagde puberteit).
- Functieonderzoek van testis mits evaluatie stimulatie T na toedieningen Beta HCG (ook niet meer van toepassing)

Hypofyse voorkwab	leydigcellen	sertolicellen
FSH	T	Inhibine B
LH		
prolactine		

---

### WAT EN WANNEER METEN?

FSH: subfertiliteit

LH EN T: hypogonadisme

---

### AANDACHTSPUNTEN BIJ METING

- T smorgens meten voor 10u
- Meting totaal T (sterk gebonden aan SHBG: stijging/daling van dit hormoon zal dus ook T doen stijgen/dalen)
- P enkel op indicatie

<i>Tabel</i>			
Azoöspermie/ Oligozoöspermie	Testosteron verlaagd	Testosteron normaal	Testosteron gestegen
FSH, LH gedaald	Secundair hypogonadisme		
FSH, LH normaal	Secundair hypogonadisme	Volledige of gedeeltelijke obstructie zaadafvoerweg Intrinsieke spermatogenetische stoornis (niveau spermatocyten- spermatiden)	
FSH, LH gestegen	Primair hypogonadisme	FSH alleen gestegen: Sertoli-cell only syndroom of stoornis niveau spermatogonia FSH, LH gestegen: cave syndroom van Klinefelter	LH gestegen Androgeenresistentie (zeldzaam)

---

### INTERPRETATIE HORMONALE BEPALIG

---

### WANNEER PROLACTINE METEN?

- Enkel zinvol bij vermoeden secundair hypogonadisme want P kan zorgen voor daling GNRH secretie
- Prolactine dikwijls verhoogd bij:
  - Stress
  - Medicatie
  - Tumorale hypofysesteel- compressie
  - Nierlijden

---

### PROGNOSTISCHE WAARDE FSH

Stijging FSH = stoornis spermatogenese en dus kan stoornis spermatransport uitgesloten worden

Bij azoöspermie is FSH geen betrouwbare indicator: beter inhibine B gebruiken

### WELKE PROBLEMEN KUNNEN ER MET ZAADCELLEN IN HET EJACULAAT ZIJN?

#### OLIGOZOÖSPERMIE (TE LAGE CONCENTRATIE (< 15 MILJOEN/ML))

- Rekening houden met volume
- Oorzaken
  - Onvolledige opvang
  - Obstructie en/of pathologie van zaadblaasjes/prostaat
  - Testosterondeficiëntie

#### ASTHENOZOÖSPERMIE (TE LAGE MOTILITEIT (< 30% PROGRESSIEF))

- Zeldzaam
- Oorzaak: aangeboren pathologie van trilharen

#### TERATOZOÖSPERMIE (TE LAAG PERCENTAGE NORMALE MORFOLOGIE (< 4%))

Licht – matig – ernstig – extreem

Vaak een combinatie van vorm, aantal en mobiliteitsafwijking = oligoasthenotetratozoöspermie (OAT)

#### OLIGO-ASTHENO-TERATOZOÖSPERMIE

Combinatie van 3 voorgaande

#### AZOÖSPERMIE (AFWEZIGHEID ZAADCELLEN)

- Obstructief
- Niet-obstructief

#### ASPERMIE (AFWEZIGHEID EJACULAAT)

- Anejaculatie
- Retrograde ejaculatie

## WAT IS AZOÖSPERMIE? GEEF DE DIAGNOSE EN DE BEHANDELING.

= Afwezigheid van zaadcellen in het ejaculaat

- Obstructief (post-testiculair)
  - CBAVD – epididymale blockage – ductus obstructie
  - Vasectomie – infectie – chirurgie
- Niet-obstructief ((pre)-testiculair)

### Diagnose

- Anamnese (navraag verleden)
- Klinisch onderzoek (testisvolume – epididymis – vas deferens)
- Sperma-analyse (volume – ph)
- Hormonaal onderzoek (FSH – hypogonadisme)
- Genetisch onderzoek (Klinefelter – translocaties – DNA – mucomutaties)
- Echografie (testis – vas deferens – nieren)

### Behandeling

TESE (testiculaire sperma extractie)

## WAT IS TESE? BESPREEK DE RESULTATEN.

### Testiculaire sperma extractie

Dit wordt gedaan bij ernstige subfertiliteit (azoöspermie). De zaadcellen worden via aspiratie aangeprikt in de teelbal onder lokale verdoving. Vervolgens wordt aan de hand van de ICSI (zie vraag 12) de eicel bevrucht. De kans op bevruchting is hoger bij obstructieve azoöspermie.

## WAT IS ICSI? BESPREEK DE RESULTATEN.

### Intracytoplasmatische injectie (micro-injectie van zaadcellen)

Het semen wordt via captatie opgevangen, gecentrifueerd en vervolgens wordt één beweeglijke zaadcel met een micropipet in het cytoplasma van de eicel gebracht. Dit is mogelijk bij elke vorm van subfertiliteit, zolang er maar genoeg motiliteit van de zaadcellen is. Nadeel is wel dat er een licht verhoogde kans op chromosomale afwijkingen is.