

Cryptorchidie, een bijzondere erfelijke afwijking

Ed.J.Gubbels & Janneke Scholten,
Genetic Counselling Services,
oktober 2009.

Inleiding

Cryptorchidie (het niet ingedaald zijn van één of beide testikels) is een erfelijke afwijking die bij veel soorten zoogdieren voorkomt. In de embryonale fase worden de geslachtsklieren in de buikholte (in de buurt van de nieren) aangelegd waarna ze bij het mannelijk dier migreren en uiteindelijk 'buiten het lichaam', in de balzak (het scrotum) terecht komen. Bij vrouwelijke dieren blijven de geslachtsklieren (de eierstokken) gedurende het hele leven op de plek waar ze werden aangelegd.

In de literatuur wordt nog wel eens onderscheid gemaakt tussen éézijdige cryptorchidie (vaak monorchidie genoemd) en tweezijdige cryptorchidie. Er wordt daarbij verondersteld dat het om verschillende afwijkingen gaat. Verder menen sommigen dat de plek van belang is, waar de indalende testikels in de buikholte blijven steken. Ook daarbij wordt gesuggereerd dat er erfelijk verschillende vormen van cryptorchidie zouden bestaan.

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

Erfelijkheid en selectie

Er is dus sprake van slechts één genenpaar dat bepaalt of het dier 'gezond' of 'afwijkend' is. We duiden het 'gezonde' gen aan met hoofdletters (**CR**), het gen dat de afwijking veroorzaakt met kleine letters (**cr**). Cryptorchidie vererft autosomaal recessief. Dat betekent dat de dieren vrij (**CR CR**), drager (**CR cr**) of lijder (**cr cr**) kunnen zijn. In principe is de wijze van vererving heel eenvoudig, er zijn maar zes verschillende oudercombinaties mogelijk:

Ouders	Nakomelingen		
1. CR CR x CR CR (vrij x vrij)	100% CR CR		
2. CR CR x CR cr (vrij x drager)	50% CR CR	50% CR cr	
3. CR CR x cr cr (vrij x lijder)		100% CR cr	
4. CR cr x CR cr (drager x drager)	25% CR CR	50% CR cr	25% cr cr
5. CR cr x cr cr (drager x lijder)		50% CR cr	50% cr cr
6. cr cr x cr cr (lijder x lijder)			100% cr cr
fenotypen :	vrij	drager	lijder

Een probleem bij cryptorchidie is, dat het om een zogenaamd 'sex-limited' kenmerk gaat, vrouwelijke dieren kunnen 'erfelijk cryptorchide' zijn, echter, ze laten de afwijking niet zien in hun fenotype. Dat maakt de selectie tegen de afwijking gecompliceerd. We hebben de handicap dat vrouwelijke dieren, behalve drager, ook lijder kunnen zijn, zonder dat wij dat in hun fenotype merken. En daarmee sluiten we niet alleen slechts de helft van de lijders uit van de fokkerij (alleen de mannelijke lijders), we produceren ook nog eens grotere aantallen dragers en lijders doordat we onbedoeld vrouwelijke lijders voor de fokkerij inzetten.

Indien één van de ouders drager is (**CR cr**), wordt de helft van de nakomelingen weer drager (de regels 2, 4 en 5 in de tabel). Indien één van de ouders een erfelijke lijder is (**cr cr**), dan wordt de belasting van de nakomelingen nog groter (de regels 3, 5 en 6 in de tabel). Het zou dus zomaar kunnen gebeuren dat alle nakomelingen cryptorchide worden nadat een fokker die een cryptorchide vader inzet en de pech heeft dat de moeder ook (erfelijk) cryptorchide is.

Vrouwelijke fokdieren vormen het knelpunt in de selectie tegen cryptorchidie omdat we de lijders niet kunnen herkennen. We kunnen hooguit de risico's inschatten op basis van hun verwanten. Een vrouwelijk dier, dat een cryptorchide volle broer heeft, heeft kans van minimaal 50 procent om zelf drager of lijder te zijn. Hoe groot die kans is, hangt af van de oudercombinatie waaruit zij werd geboren (de regels 2 tot en met 6 in de tabel). Van haar ouders is er tenminste één drager, over de erfelijke aanleg van de moeder hebben we vrijwel nooit enige zekerheid. Als de omvang van het ras (van de genenpool) dat toelaat, is het aan te bevelen deze dieren uit te sluiten van de fokkerij.

Mannenoverschot, vrouwentekort

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

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

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

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

Om zicht te krijgen op de wijze van vererving, en met name ook op de relaties tussen de genotypen en de bijbehorende fenotypen, werd een grootschalig onderzoek uitgevoerd (zie Bijlage 1.). Bij twaalf hondenrassen werden de gespeende aantallen van in totaal 11.230 nesten geanalyseerd. In de totale groep van 26.547 reuen en 26.246 teven werden 405 cryptorchide reuen gevonden. Hun ouders werden aangemerkt als 'dragere' en vervolgens werden alle nesten uit twee 'dragere' (619 nesten) vergeleken met de overige nesten.

De meest-verrassende uitkomst van dit onderzoek was dat de nesten uit twee 'dragere' gemiddeld meer dan een halve pup (meer dan tien procent) groter waren dan de overige nesten (zie Bijlage 2.). Dat verschil werd vooral veroorzaakt door een gemiddeld groter aantal reuen per nest. Dit grotere aantal reuen gaat samen met heel beperkte afname van het aantal teven in die nesten. Het lijkt redelijk om te veronderstellen dat die teven tijdens de dracht verloren zijn gegaan door de toegenomen onderlinge concurrentie in de baarmoeder en mogelijk ook tijdens de zoogperiode in de grotere nesten.

Kennelijk hebben nesten (pups) uit twee 'dragere' een selectief voordeel. Anders geformuleerd: als we niet zouden selecteren tegen cryptorchidie, zou de afwijking een steeds grotere verspreiding krijgen in de populatie. De combinaties tussen twee dragere leveren een grotere bijdrage aan de genenpool van de volgende generatie dan de overige combinaties. Er is dus blijkbaar 'iets', een nog onbekend mechanisme, dat de vitaliteit van nakomelingen van twee dragere positief beïnvloedt. Dit selectieve

voordeel wordt maar beperkt teniet gedaan door de steriliteit van de tweezijdig cryptorchide reuen, de eenzijdig afwijkende (eenzijdig cryptorchide) reuen zijn gewoon vruchtbaar.

Selectie tegen cryptorchidie

Ondanks dat er al vele tientallen jaren wordt geselecteerd tegen cryptorchidie, blijkt het probleem hardnekkig en bijna onuitroeibaar te zijn in vrijwel alle rassen. Er zijn redenen om tegen de afwijking te selecteren. Cryptorchide reuen worden niet toegelaten op de shows, maar dat is slechts een heel betrekkelijk mensenwelzijnsprobleem. Belangrijker is dat de niet-ingedaalde testikels een verhoogde kans hebben op tumorvorming, met alle gevolgen van dien voor het welzijn van het dier.

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

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

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

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

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

Bijlage 1.: Analyse van speengegevens: de gegevens hebben voor elk van de rassen betrekking op een aaneengesloten periode waarin alle geregistreerde nesten werden geanalyseerd. De sex ratio's (het aantal gespeende reuen per 100 gespeende teven) geven een beeld van het effect dat dragercombinaties op de geslachtsverhouding hebben.

	speengegevens van alle geanalyseerde nesten				aantal crypt. reuen	speengegevens van nesten uit twee dragers				% crypt in de populatie
	aantal nesten	aantal reuen	aantal teven	sex ratio		aantal nesten	aantal reuen	aantal teven	sex ratio	
Beagle	244	644	578	111,4	12	14	43	25	172,0	1,9
Border Terrier	249	558	559	99,8	26	34	103	68	151,5	4,7
Boxer	398	1.018	991	102,7	37	33	119	84	141,7	3,6
Cairn Terrier	1.407	2.828	2.765	102,3	19	25	63	43	146,5	0,7
Chow Chow	207	416	432	96,3	11	13	38	22	172,7	2,6
Drentsche Patrijshond	1.224	3.779	3.542	106,7	76	116	419	315	133,0	2,0
Duitse Brak	96	223	221	100,9	8	16	46	37	124,3	3,6
Flatcoated Retriever	438	1.692	1.644	102,9	10	12	52	50	104,0	0,6
Schapendoes	1.068	3.222	3.282	98,2	18	22	85	71	119,7	0,6
Schotse Herdershond	1.920	5.118	4.837	105,8	49	78	256	192	133,3	1,0
Shetland Sheepdog	1.914	3.316	3.293	100,7	106	177	354	280	126,4	3,2
West Highl. White Terr.	2.065	3.733	4.102	91,0	33	79	156	152	102,6	0,9
totaal	11.230	26.547	26.246		405	619	1734	1339		
gemiddeld per ras	936	2.212	2.187	101,6	34	52	145	112	135,7	2,1

Bijlage 2.: Vergelijking van speenresultaten: de fokdieren zijn verdeeld in dragers (C) en niet-dragers (NC) en vervolgens zijn de speengegevens van de vier mogelijke oudercombinaties vergeleken. Let wel, dieren die als 'niet-drager' te boek staan zijn dieren waarvoor niet kon worden bewezen dat ze drager zijn.

	Paringen tussen C reu en C teef			Paringen tussen C reu en NC teef			Paringen tussen NC reu en C teef			Paringen tussen NC reu en NC teef		
	aantal reu per nest	aantal teven per nest	totaal	aantal reu per nest	aantal teven per nest	totaal	aantal reu per nest	aantal teven per nest	totaal	aantal reu per nest	aantal teven per nest	totaal
Beagle	3.07	1.79	4.86	2.63	2.65	5.28	1.75	2.25	4.00	2.63	2.32	4.95
Border Terrier	3.03	2.00	5.03	1.96	2.46	4.42	1.44	2.89	4.33	2.29	2.10	4.39
Boxer	3.61	2.55	6.15	2.45	2.61	5.06	1.00	1.50	2.50	2.49	2.41	4.90
Cairn Terrier	2.52	1.72	4.24	1.95	1.99	3.94	1.82	1.95	3.77	2.01	1.97	3.98
Chow Chow	2.92	1.69	4.62	1.97	2.24	4.21	2.00	1.00	3.00	1.94	2.13	4.07
Drentsche Patrijshond	3.61	2.72	6.33	3.02	2.79	5.82	2.86	3.15	6.02	3.05	2.94	5.99
Duitse Brak	2.88	2.31	5.19	2.09	3.18	5.27	2.50	1.50	4.00	2.22	2.18	4.40
Flatcoated Retriever	4.33	4.17	8.50	3.61	4.15	7.76	3.33	2.33	5.67	3.89	3.68	7.58
Schapendoes	3.86	3.23	7.09	3.16	2.73	5.90	2.70	2.65	5.35	2.99	3.11	6.10
Schotse Herdershond	3.28	2.46	5.74	2.74	2.51	5.26	3.19	2.19	5.38	2.59	2.53	5.11
Shetland Sheepdog	2.00	1.58	3.58	1.74	1.69	3.43	1.66	1.75	3.41	1.69	1.76	3.45
West Highl. White Terr.	1.97	1.92	3.90	1.81	1.98	3.79	1.26	1.58	2.84	1.80	2.00	3.80
gemiddelden	3.09	2.34	5.44	2.43	2.58	5.01	2.13	2.06	4.19	2.47	2.43	4.89
P-waarden	2·10 ⁻¹⁶	0.042	5·10 ⁻⁶	0.477	0.860	0.693	0.100	0.536	0.096	---	---	---

Toelichting: de P-waarden geven aan hoe groot (of klein) de kans is dat deze uitkomsten optreden wanneer het om 'toevallige' afwijkingen zou gaan binnen de **NC x NC** groep. Dus bijvoorbeeld, de kans dat er in de **C x C** groep door toeval deze (extrem) grote nesten zouden ontstaan is 0,000005 , zo ook is de kans dat we door het optreden van toevalligheden deze aantallen reuen zouden vinden 0,0000000000000002 . Het is zó onwaarschijnlijk dat deze uitkomsten door toeval worden veroorzaakt, dat we mogen aannemen dat er sprake is van een systematische invloed van de combinatie van twee dragers.