

Mesa 2 Criptorquidia: Controversias Diagnósticas y Terapéuticas Actuales

Silvia Gottlieb, Martha Suárez, Mirta Stivel, Elisa Vaiani (en representación del Panel de Expertos)

- Definición, frecuencia en pretérminos y RN de término y a diferentes edades cronológicas.
- Diagnósticos diferenciales
- Evaluación diagnóstica: estudios complementarios (eficiencia, confiabilidad, accesibilidad en centros de baja complejidad)
- hCG: recomendaciones actuales para su uso en el diagnóstico de función testicular.
- hCG: recomendaciones actuales para su uso terapéutico.
- Enfoque terapéutico recomendado: recursos y edad apropiada
- Resultados del tratamiento adecuado
- Marcadores pronósticos de fertilidad futura

Definición:

El testículo no descendido o criptórquido es aquel que no se localiza en la región inferior del escroto o que luego de descender con maniobras manuales al escroto no permanece en esta localización. Es la anomalía congénita más frecuente en el varón y un reconocido factor de riesgo asociado a infertilidad y cáncer testicular en la adultez ⁽¹⁾.

En los recién nacidos pretérmino, la prevalencia de criptorquidia es de hasta 30%; en los de término, del 2 al 3% y al año de vida de un 0.8%. De esto se infiere que puede ocurrir el descenso espontáneo durante el primer año de vida en un 70% de los casos aproximadamente ⁽²⁾.

Su incidencia es mayor en: recién nacido de bajo peso, mellizos, asociado a diabetes gestacional, alcoholismo y tabaquismo materno.

La criptorquidia unilateral es cuatro veces más frecuente que la bilateral.

Factores genéticos y hormonales que controlan el descenso testicular:

La regulación del descenso testicular en humanos es un proceso complejo no del todo actualmente comprendido donde intervienen factores genéticos, hormonales, físicos y ambientales. Clásicamente se describen dos fases **1) transabdominal e 2) Inguinoescrotal**. El tiempo en que ocurren ambas etapas varía según las especies, en el humano usualmente se completan antes del momento del nacimiento. Ambas fases difieren en su regulación hormonal.

El testículo se desarrolla a partir de una gónada indiferenciada desde la sexta semana de gestación. El descenso a su posición definitiva en el escroto se produce en dos fases: transabdominal e inguinoescrotal.

1ª fase (transabdominal): Los testículos se deslizan sobre los conductos genitales, quedan enclavados caudalmente

por el ligamento gubernáculum, junto con el epidídimo e ingresan en el anillo inguinal interno. Esta fase se completa en la semana 15 de la gestación y es dependiente principalmente del factor insulinosimil 3 (INSL3), secretado por las células de Leydig fetales en la semana 9, que actúa a nivel de su receptor RXFP2 e induce el desarrollo masculino del gubernáculum. Los andrógenos tienen un papel menor: gatillan la regresión del ligamento suspensorio craneal ^(1,3).

2ª fase inguinoescrotal: El testículo es guiado por el ligamento gubernáculum desde el área inguinal al escroto. Esta fase, que se completa al final de la semana 35, es altamente dependiente de andrógenos y, en parte, de otros factores anatómicos.

Frecuentemente, la criptorquidia se debe a anomalías anatómicas en la fase inguinoescrotal del descenso testicular. La fase transabdominal está raramente alterada, y sólo cerca de un 5% de los testículos no descendidos se hallan en posición intraabdominal. Las causas genéticas de criptorquidia pueden estar relacionadas a alteraciones cromosómicas (síndrome de Klinefelter) o a mutaciones en los genes INSL3/RXFP2 o receptor de andrógenos ^(1,3).

Factores ambientales:

Estudios epidemiológicos sugieren un aumento de la incidencia del criptorquidismo en los últimos años. Los factores implicados son sustancias químicas que tienen propiedades estrogénicas que interfieren en la síntesis o acción de andrógenos (disruptores endocrinos), estos incluyen pesticidas, ftalatos y bisfenoles ⁽⁴⁾.

Etiología:

a) Secundaria a defectos anatómicos.

- Anomalía en la implantación del gubernáculum
- Presencia de hernia inguinal

Los autores declaran no poseer conflicto de interés.

- Vasos espermáticos cortos
 - Hidrocele
- b) Asociada a deficiencias hormonales por defecto testicular
- Disgenesias gonadales
- c) Asociada a deficiencias hormonales por defecto hipotálamo-hipofisario
- Insuficiencia Hipofisaria
 - Hipogonadismo hipogonadotrófico
 - Síndrome de Prader-Willi
 - Síndrome de Laurence Moon Bield
 - Malformaciones congénitas del sistema nervioso central (defectos en línea media)
- d) Asociada a malformaciones congénitas:
- Persistencia de cloaca
 - Epispadias
 - Anomalías del tracto urinario
 - Síndrome de prune belly.

Clasificación:

El testículo criptórcido puede estar situado a lo largo de su trayecto habitual de descenso, ya sea intraabdominal, en el canal inguinal o en la raíz del escroto, o fuera del trayecto, en una posición ectópica, como, por ejemplo, el testículo subcutáneo.

Testículos no descendidos congénitos: Están fuera del escroto desde el nacimiento, pueden ser palpables o no palpables por su localización intraabdominal, o bien estar ausentes.

Testículos no descendidos adquiridos: Son los testículos que descienden durante el primer año de vida y luego reascienden. Con el crecimiento somático del niño, el cordón permanece corto y retrae el testículo. El 40% de los testículos criptórcidos al nacimiento que bajan espontáneamente reascienden y pueden requerir tratamiento quirúrgico. Por lo tanto, en estos pacientes se debe controlar, una vez por año, la ubicación testicular hasta la pubertad.

El testículo retráctil: Representa una variante normal de la posición testicular, resultante de un reflejo cremasteriano exagerado con orificios inguinales externos permeables. Este reflejo está ausente en el primer año de vida y se exagera alrededor de los 6 años.

Examen físico:

El examen físico debe realizarse en un ambiente cálido. El paciente puede estar en decúbito dorsal y/o supino. Durante la inspección se constatará la presencia de asimetrías escrotales o hipoplasia del mismo por ausencia de los testículos, el tamaño del falo y la localización del orificio uretral. Para facilitar la palpación de la zona inguinoescrotal ésta puede realizarse con las manos enjabonadas. Es importante inhibir el reflejo cremasteriano colocando una mano en la región inguinal previa a la palpación.

En caso de presentar ausencia de testículos palpables

siempre hay que tener en cuenta que puede tratarse de un niño virilizado, como ocurre en la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21OHlase. En estos casos algunas niñas presentan una virilización completa de sus genitales externos, (estadio de Prader 5), por presencia de andrógenos en exceso en la vida fetal. El cariotipo y los dosajes hormonales permiten el diagnóstico diferencial.

Es importante ante la presencia de criptorquidia unilateral asociada a otras anomalías de los genitales externos, criptorquidia bilateral o ausencia de testículos palpables, descartar un desorden de la diferenciación sexual (DSD) y realizar cariotipo, estudios hormonales y de imágenes⁽⁵⁾.

Diagnóstico por estudios hormonales:

En los pacientes criptórcidos hay que valorar la función testicular con dosaje de gonadotropinas, testosterona, hormona antimülleriana (AMH) e inhibina B. En los casos en que los testículos no son palpables, la inhibina B y la AMH no son detectables y la FSH elevada se diagnostica anorquia.

En pacientes criptórcidos en etapa prepuberal la AMH y la inhibina B pueden ser bajas con FSH algo elevada sugiriendo un daño gonadal primario.

Los valores de testosterona son muy bajos o indetectables entre los 6 meses y el inicio puberal, por lo cual se requiere la realización de la prueba de HCG para valorar la función del tejido intersticial testicular.

Diagnóstico por imágenes:

Son de limitada utilidad en la localización de testículos criptórcidos:

- ECOGRAFÍA: es útil para valorar el testículo cuando es palpable, no así para identificar testículos intraabdominales.
- VENOGRAFÍA: es un procedimiento invasivo y no es útil en niños ya que el pequeño tamaño de los vasos espermáticos invalida su uso.
- TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA: Inconveniente por su radiación y la necesidad de utilizar contraste. No es útil en testículos intraabdominales debido a la grasa existente en la cavidad.
- RESONANCIA MAGNÉTICA POR IMÁGENES: inminente, exenta de radiación, pero el inconveniente en pediatría es su necesidad de sedación en pacientes pequeños y su alto costo.

Edad de tratamiento:

Es una de las mayores controversias, debido a la variable información en cuanto al efecto deletéreo que tiene la posición del testículo no descendido en el desarrollo del epitelio germinal durante la infancia y la edad adulta.

Dado el descenso espontáneo en el primer año de vida, se sugiere una conducta expectante en este período. De acuerdo a los estudios histológicos se sugiere no posponer más allá de los 2 años el tratamiento de la criptorquidia. La localización escrotal permitiría una adecuada transforma-

ción de gonocitos a espermatogonias inmaduras.

Tratamiento hormonal:

El tratamiento hormonal con hCG comenzó a utilizarse desde 1930 y el factor liberador de gonadotropinas (GnRH) desde 1974.

El tratamiento hormonal se basa en la hipótesis de que la etiopatogenia de la criptorquidia es debida a una alteración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. La hCG tiene efecto similar a la LH en estimular la secreción de testosterona, el GnRH intranasal, o intramuscular, estimula la liberación de LH y FSH hipofisaria.

La eficacia del tratamiento hormonal es variable, con tasas de éxito de 0-55% (hCG) y 9-78% (GnRH). Pyorala y col. ⁽⁶⁾ revisaron 33 estudios publicados entre 1975 y 1990, y analizaron en un metaanálisis 9 trabajos aleatorizados disponibles: la terapia con GnRH fue efectiva en 21%, con hCG 19% y con placebo 4%. Esta tasa de éxito de tratamiento es menor si se excluyen los pacientes con testículos retráctiles. Cuando el análisis considera la posición del testículo antes del tratamiento, el éxito es mayor cuando la posición es más caudal.

En otro metaanálisis, que incluye trabajos hasta 2003, se concluyó que hCG fue eficaz en 25% y GnRH en 18%. Los autores puntualizan que los trabajos exhiben muestras pequeñas, poco poder estadístico y que en ninguno de ellos se describe el método de aleatorización ⁽⁷⁾. Ong y col ⁽⁸⁾, que resumen trabajos aleatorizados y no aleatorizados publicados entre 1991 y 2003, alcanzan conclusiones similares a las de Pyorala. En cuatro de estos trabajos analizados se sugiere una tasa de éxito mayor cuando la criptorquidia es bilateral. Además, se destaca el reascenso en el 25% de aquellos testículos criptóquidos que descienden con tratamiento hormonal.

En nuestro país, Gottlieb y col., en una revisión retrospectiva de registros clínicos de alrededor de 2.100 pacientes de un centro endocrinológico de referencia, observaron descenso testicular con hCG en 30-40% de los casos, directamente relacionado con la posición inicial del testículo ⁽⁹⁾.

Los estudios que valoran el beneficio a largo plazo del tratamiento hormonal son escasos. Richter y col. analizan 121 pacientes tratados hormonalmente, en 39% encontraron recuento espermático normal; infertilidad en 18% de los pacientes con criptorquidia unilateral y en 25% de aquellos con criptorquidia bilateral.

En nuestra reunión con expertos nacionales se opinó que la tasa de éxito anatómico depende de la localización y capacidad de respuesta del testículo criptóquido al estímulo hormonal. Una valoración apropiada del paciente permitiría seleccionar a aquellos pacientes en los que este tratamiento sería efectivo.

Los protocolos de administración de hCG descriptos en

la bibliografía son variables. Dada la forma de presentación comercial de esta hormona en nuestro país, se podría utilizar un esquema que incluya la administración vía intramuscular de 2.500 en menores de 4 años o 5.000 Unidades Internacionales en mayores de 4 años según la edad del paciente, repartidas en 5 semanas consecutivas. El Gn-RH intranasal se utiliza una dosis de 1200 ug/día durante 1 ó 2 meses, si bien el éxito terapéutico es alto, las dificultades son su alto costo y no se encuentra disponible en nuestro país, se requiere la colaboración del paciente y su administración es de 6 veces por día. Es aconsejable realizar tratamiento hormonal solo cuando el testículo se encuentra cercano a la bolsa escrotal, una sola serie de hCG y si no responde se efectuará el tratamiento quirúrgico.

En los últimos años ha surgido preocupación debido a estudios que refieren apoptosis de células germinales y cambios inflamatorios en biopsias testiculares de pacientes tratados previamente con hCG y en modelos animales, y disminución del número de células germinales y volumen testicular en pacientes adultos. Basándose en tres trabajos previos, el Consenso Nórdico ¹⁰ para el tratamiento de la criptorquidia no recomienda el uso de hCG, en general, para el tratamiento de esta entidad. De todos modos, en estos trabajos no se demuestra que esos cambios sean deletéreos sobre el número de espermatozoides en el semen ni aclaran el significado biológico del fenómeno apoptótico. El diseño de estos trabajos es cuestionable por cuanto no se trata de trabajos aleatorizados y el método de recuento de células germinales por sección transversal del túbulo es discutible. Demirbilek demostró cambios inflamatorios y vasculares en biopsias testiculares de pacientes operados recientemente tratados con hCG, aunque esos cambios fueron transitorios.

Otros efectos adversos conocidos del tratamiento hormonal son los producidos por el aumento de la testosterona que llega a niveles puberales (efectos androgénicos), como erecciones, cambios de conducta, crecimiento peniano, que revierten al finalizar el tratamiento.

La utilización de hCG antes de la cirugía se ha empleado durante mucho tiempo. Los beneficios referidos para esta conducta se basan en el aumento de la elasticidad de estructuras vasculares y en la elongación del cordón espermático.

Por otro lado, no existen trabajos en la bibliografía que destaquen el beneficio de administrar hCG previo a la orquidopexia, por lo cual, no se sugiere su utilización en esta circunstancia.

Tratamiento quirúrgico:

Los adelantos en la anestesiología pediátrica, la mejor tolerancia al procedimiento en niños menores y el desarrollo de instrumental apropiado que facilita la técnica quirúrgica junto con un menor impacto psicológico en el niño y los

padres, ha llevado a muchos expertos a recomendar la resolución quirúrgica antes de los dos años de vida.

Se efectúa laparoscopia para la visualización de testículos no palpables unilateral o bilateral antes de la corrección quirúrgica.

El tratamiento quirúrgico debe ser realizado por un cirujano experto para evitar complicaciones, como atrofia testicular secundaria a la sección de los vasos sanguíneos o de los vasos deferentes, traumatismos del cordón espermático por excesiva tracción, etc.

Pronóstico de fertilidad:

En la criptorquidia bilateral que requirió tratamiento quirúrgico entre el 65 - 75% presentó infertilidad. En la criptorquidia unilateral que requirió tratamiento quirúrgico entre el 5- 15% presentó infertilidad.

Virtanen y col.⁽¹¹⁾ demostraron que en la criptorquidia bilateral después de la orquidopexia el 28% tenían espermograma normal y en la criptorquidia unilateral después de la orquidopexia el 71% presentaban espermograma normal.

Hadziselimovic y col.⁽¹²⁾ en el 2007 presentaron un trabajo en donde demostraron que a pesar de disminuir la edad de la orquidopexia en menores de 2 años no mejoró el pronóstico de fertilidad futura.

En la edad adulta la inhibina B no detectable y la FSH elevada son marcadores hormonales de infertilidad.

Cáncer y criptorquidia:

La criptorquidia es un factor de riesgo fuertemente asociado al desarrollo de cáncer testicular sobre todo el seminoma, el cual se presenta con mayor frecuencia entre la tercera y cuarta década de la vida.

Dos posibles mecanismos han sido postulados: a) alteración temprana en el desarrollo del testículo, teoría del síndrome de disgenesia testicular (persistencia de formas inmaduras de células germinales que desarrollan el carcinoma "in situ", b) acción de la temperatura en un microambiente subóptimo. El riesgo de desarrollar carcinoma "in situ", o invasivo en el tiempo, es de un 2-3%, y esto es 4 veces mayor que en la población general. Este riesgo se ve incrementado con la edad si no se resuelve la criptorquidia. En la criptorquidia unilateral también está descrito el desarrollo de cáncer en el testículo contralateral. Pettersson y col.⁽¹³⁾ analizaron el riesgo de desarrollar cancer en una cohorte de 16983 hombres con antecedentes de orquidopexias y un seguimiento medio de 12.4±7.4 años. El riesgo relativo (RR) de desarrollar cáncer estaba aumentado comparado con la población normal. A su vez, en el grupo operado antes de los 13 años el riesgo era (OR) 2.23 (CI 1.58-3.06) comparado con la población normal, mientras que cuando el tratamiento quirúrgico se realizaba a una edad ≥ 13 años el RR se incrementaba 5.4 (95% CI 3.2-8.53).

Un metaanálisis en el que se incluyeron cuatro estudios reveló que el riesgo de desarrollar tumor estaba significativamente incrementado si la orquidopexia se realizaba más allá de los 10-11 años. El riesgo de desarrollar cáncer testicular fue casi 6 veces mayor en aquellos en los que la orquidopexia fue más tardía, o no se realizó comparado con aquellos en que se hizo más tempranamente.

Conclusiones y recomendaciones finales:

La criptorquidia es la anomalía congénita más frecuente en el varón, y está asociada a morbilidad futura a pesar del tratamiento. Estos pacientes quizás ya tengan un daño testicular previo debido a una alteración en la organogénesis testicular en la vida fetal.

- El niño con criptorquidia unilateral o bilateral aislada o asociada a otros trastornos del desarrollo sexual debe ser evaluado en forma temprana, tanto anatómicamente como funcionalmente, por un médico experto
- El tratamiento debe diferirse hasta por lo menos los 12 meses considerando la posibilidad del descenso espontáneo del testículo al escroto
- El tratamiento de la criptorquidia es aconsejable iniciarlo antes de los 2 años de edad
- La utilización de hCG previa a la cirugía, con el fin de facilitar el acto quirúrgico, no está indicada
- Los pacientes que deben ser sometidos a cirugía, deben ser referidos a un cirujano o urólogo pediátra entrenado
- El seguimiento de los niños con alteraciones del descenso testicular, con especial énfasis en la revaloración del volumen y función hormonal gonadal, debe ser realizada por pediatras endocrinólogos

Por las dos complicaciones más importantes de la criptorquidia: infertilidad y cáncer testicular, estos pacientes deben ser seguidos durante toda la vida.

Bibliografía:

1. Comité Nacional de Endocrinología Tendencias actuales en el tratamiento y seguimiento de la criptorquidia. Cryptorchidism: current tendencies about treatment and follow up. Arch Argent Pediatr 107:176-180, 2009
2. Comité Nacional de Endocrinología. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la criptorquidia. Arch Argent Pediatr 99:372-374, 2001
3. Foresta C, Zuccarello D, y col. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. Endocr Rev 29:560-80, 2008
4. Skakkebaek N, Rajpert-De Meyts E, Main K. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common de-

- developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 16:972-978, 2001
5. **Vaiani E, Rivarola M, Belgorosky A.** Criptorquidia. *Endocrinología Pediátrica On Line*. No. 23; 2009
 6. **Pyorala S, Huttunen N, Uhari M.** A review and metaanalysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metabol* 80: 2795-2799, 1995
 7. **Henna M, Del Nero R, y col.** Hormonal cryptorchidism therapy: systematic review with metaanalysis of randomized clinical trials. *Pediatr Sur Int* 20:357-359, 2004
 8. **Ong C, Hasthorpe S, Hutson J.** Germ cell development in the descended and cryptorchid testis and the effects of hormonal manipulation. *Pediatr Surg Int* 21:240-54, 2005
 9. **Gottlieb S, Chemes H, Bergadá C.** Criptorquidia en la infancia y la adolescencia. *Rev Hosp Niños (B. Aires)* 36(157):115-121, 1994
 10. **Ritzén E, Bergh A, y col.** Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatrica* 96:638-643, 2007
 11. **Virtanen H, Bierknes R, y col.** Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Pediatr* 86(5):611-616, 2007
 12. **Hadziselimovic F, Burckhard H, y col.** Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res* 68:46-52, 2007
 13. **Pettersson A, Richiardi L, y col.** Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 356:1835-1841, 2007