

# Afectación de la función testicular en niños con criptorquidia

## *Testicular dysfunction in boys with cryptorchidism*

ROMINA P. GRINSPON<sup>a</sup>, PATRICIA BEDECARRÁS<sup>a</sup>, SILVIA GOTTLIEB<sup>a</sup>, RODOLFO A. REY<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La capacidad funcional del testículo en los niños con criptorquidia ha recibido poca atención. La hormona anti-mülleriana (AMH), producida por la célula de Sertoli, es el marcador ideal para evaluar la función testicular durante la infancia.

**Objetivo:** Caracterizar la función testicular en niños prepuberales antes de la orquidopexia. Investigar la asociación entre función testicular y las características de la criptorquidia.

**Pacientes y métodos:** Estudio de corte transversal y analítico, retrospectivo. Medida de resultado principal: concentración de AMH. Medidas de resultados secundarias: concentraciones de gonadotrofinas y testosterona. Para comparación, se utilizaron los niveles hormonales de 179 niños normales.

**Resultados:** Se seleccionaron 186 pacientes con criptorquidia bilateral y 124 con criptorquidia unilateral. La mediana de SDS de AMH fue menor a 0 en ambos grupos. La concentración sérica de AMH fue más baja en pacientes con criptorquidia bilateral que en niños controles y en niños con criptorquidia unilateral. La testosterona estuvo disminuida en niños menores de 6 meses. Las gonadotrofinas estuvieron aumentadas en un bajo porcentaje de los casos.

**Conclusión:** Los niños prepuberales con criptorquidia, especialmente aquellos con criptorquidia bilateral, tienen menor producción de AMH y una considerable prevalencia de disfunción testicular.

**Palabras clave:** AMH, gonadotrofinas, hipogonadismo, Células de Sertoli, testosterona, testículos no descendidos, criptorquidia.

### ABSTRACT

**Introduction:** Little information is available on testicular function in boys with cryptorchidism. Anti-müllerian hormone (AMH) is a good marker of testicular function in childhood.

**Objective:** the aim of this study was to assess testicular function in boys with cryptorchidism before orchiopexy, and to look for an association between testicular function and features of cryptorchidism.

**Patients and methods:** We performed a cross-sectional, retrospective study. Main outcome measure was serum AMH concentration, and secondary variables were gonadotropin and testosterone concentrations. For comparison, levels in 179 normal boys were compared.

**Results:** 186 boys with bilateral cryptorchidism and 124 with unilateral cryptorchidism were included. Mean SDS AMH was below 0 in both groups. Mean serum AMH was lower in boys with bilateral cryptorchidism, as compared to unilateral cryptorchidism and controls between 6 months and 8.9 years of age. Testosterone was lower than normal in boys < 6 months of age. Gonadotropins were rarely affected.

**Conclusions:** Prepubertal boys with cryptorchidism, especially those with bilateral forms, have a lower AMH production, reflecting testicular dysfunction.

**Keywords:** AMH, gonadotropins, hypogonadism, Sertoli cell, testosterone, non-descended testes, cryptorchidism.

a. Centro de Investigaciones Endocrinológicas “Dr. César Bergadá” (CEDIE), CONICET – FEI – División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Romina P. Grinspon: rgrinspon@cedie.org.ar

Financiamiento: Ninguno que declarar.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.



## INTRODUCCION

La criptorquidia, una de las malformaciones congénitas más frecuentes en el varón,<sup>1-5</sup> consiste en la falla o detención en el descenso testicular. El descenso testicular se produce en 2 fases:<sup>6</sup> la primera, denominada transabdominal, entre la 8<sup>va</sup> y 15<sup>va</sup> semana, es controlada principalmente por el factor insulino-simil 3 (INSL3) y los andrógenos.<sup>7</sup> La segunda fase es la ínguino-escrotal, regulada principalmente por los andrógenos y se completa usualmente al momento del nacimiento. También participan el aumento de la presión intraabdominal y el correcto desarrollo del conducto inguinal.

Si bien existen trabajos que abordan las controversias existentes sobre el tratamiento más adecuado de la criptorquidia y la edad a la que debe instaurarse el mismo, el estudio de la capacidad funcional del testículo previo al tratamiento ha recibido llamativamente poca atención. Así, es frecuente en la práctica clínica que la criptorquidia sea tratada sin conocerse la capacidad funcional del testículo. Conocer la funcionalidad testicular antes del tratamiento permitirá evaluar adecuadamente en el futuro, el efecto del tratamiento y profundizar el conocimiento de la fisiopatología del mal descenso testicular.

Dado que el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal entra en una relativa quiescencia luego de los 6 meses de vida,<sup>8,9</sup> los marcadores testiculares clásicos como la testosterona y las gonadotropinas tienen poca aplicación en la evaluación de la función testicular en el niño prepuberal. Sin embargo, las células de Sertoli mantienen una actividad secretoria activa. Por ello, los niveles séricos de sus biomarcadores, hormona anti-mülleriana (AMH) e inhibina B, son útiles cuando se desea valorar existencia y función testicular en la infancia.<sup>10</sup> En varones, la AMH es secretada exclusivamente por las células de Sertoli desde la vida fetal temprana, cuando participa en la diferenciación sexual masculina induciendo la regresión de los conductos de Müller. A pesar de que este proceso se completa en el primer trimestre de vida fetal, las células de Sertoli continúan secretando altas concentraciones de AMH durante la infancia. La producción testicular de AMH varía con la edad; por lo tanto, los rangos normales de referencia de AMH cambian durante el desarrollo postnatal.<sup>12-14</sup>

El objetivo de este estudio fue caracterizar la función testicular en niños prepuberales con criptorquidia antes de la orquidopexia, mediante la

determinación de las concentraciones séricas de AMH. Secundariamente se evaluaron también las concentraciones séricas de gonadotropinas y testosterona y se buscaron las asociaciones entre la función testicular y las características clínicas de la criptorquidia.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio de corte transversal analítico, retrospectivo, en la División de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Un mismo médico realizó la revisión cuidadosa de las historias clínicas. Se registró la descripción clínica de la criptorquidia (unilateral o bilateral), el volumen testicular, la posición de las gónadas, el desarrollo genital según los estadios de Marshall y Tanner,<sup>15</sup> y la existencia de hernia y micropene. Se registraron también datos de la historia personal como la edad gestacional, peso de nacimiento, tratamiento con hCG y orquidopexia. Los valores hormonales fueron extraídos de la historia clínica.

## Pacientes

Se consideraron factibles de selección todas las historias clínicas de los niños admitidos en los consultorios de Endocrinología en el período 2000-2017. Los criterios de inclusión fueron: 1) la presencia de criptorquidia, entendida como la ausencia de uno o ambos testículos en su posición escrotal normal, 2) virilización normal (presencia del orificio uretral en el extremo del pene y fusión completa de las bolsas escrotales) y 3) disponibilidad de al menos una determinación de AMH sérica en estadio prepuberal previo a la orquidopexia.

Los criterios de exclusión fueron: 1) historia clínica ausente o incompleta, 2) anomalía de la diferenciación sexual o síndrome genético, 3) antecedente de cirugías abdomino-pelvianas, 4) radioterapia o quimioterapia.

## Medidas de resultados

La medida de resultado principal fue la concentración sérica de AMH. Las medidas de resultado secundarias fueron las concentraciones séricas de LH, FSH y testosterona. Los niveles hormonales circulantes se compararon con los de 179 niños normales anteriormente publicados.<sup>13</sup> Se consideró hipogonadismo cuando los niveles de las hormonas testiculares estaban por debajo del percentil 3 para la edad.

Todos los datos fueron obtenidos en la primera derivación, antes de cualquier tratamiento. En

un pequeño grupo de pacientes, estaba disponible una segunda determinación de AMH posterior a la orquidopexia y permitió realizar una comparación longitudinal.

**Tamaño muestral**

Con una precisión del 7% y un nivel de confianza del 95% se calculó la necesidad de incluir 181 pacientes con criptorquidia bilateral (estimando prevalencia de hipogonadismo del 36% según estudios propios preliminares no publicados) y 116 pacientes con criptorquidia unilateral (estimando prevalencia de hipogonadismo del 18% según estudios propios preliminares no publicados).

**Ensayos hormonales**

Las determinaciones de AMH se obtuvieron utilizando un enzimo-inmunoensayo específico para AMH humana (EIA AMH/MIS®, Beckman-Coulter Co., Marsella, France).<sup>13,16</sup> Para LH, FSH y testosterona se utilizaron inmunoensayos de electro-quimio-luminiscencia (ECLIA, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania).<sup>13,16</sup> Cuando las concentraciones hormonales resultaron no detectables, se les atribuyó el valor del límite de cuantificación.

**Análisis estadístico**

La normalidad de la distribución fue evaluada mediante el test de Shapiro-Wilk. Los resultados se expresaron como mediana y rango. Como en la mayoría de los grupos no se encontró una distribución Gaussiana normal, se utilizaron métodos no

paramétricos para las comparaciones. El nivel de significación requerido fue de  $P < 0,05$ . Los análisis estadísticos se realizaron utilizando GraphPad Prism versión 7,03 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) y STATA 13 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

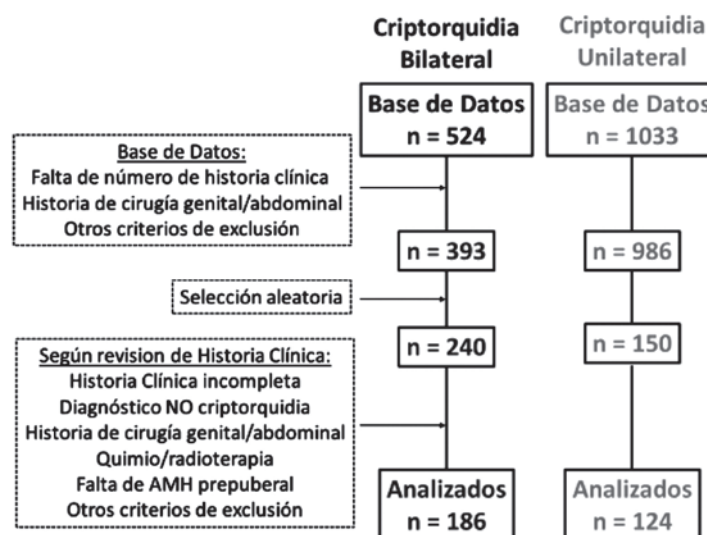
**Consideraciones éticas**

Se cumplieron normas éticas que rigen las investigaciones en humanos según la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y la Ley 3301/09 sobre “Protección de Derechos de Sujetos en Investigaciones en Salud” de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. El protocolo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación y el Comité de Ética del Hospital.

**RESULTADOS**

La base de datos de la División de Endocrinología contenía 1557 pacientes con “criptorquidia” como diagnóstico (524 bilaterales y 1033 unilaterales). Luego de filtrar la base de datos de acuerdo con los criterios de exclusión, se excluyeron 178 casos, quedando 393 pacientes con criptorquidia bilateral y 986 con criptorquidia unilateral elegibles. Mediante un sistema aleatorio, se seleccionaron y revisaron 390 historias clínicas (240 con criptorquidia bilateral y 150 unilateral). Ochenta pacientes fueron descartados según los criterios de exclusión. Finalmente, 310 pacientes con criptorquidia, 186 bilaterales y 124 unilaterales (50% con criptorquidia derecha), fueron incluidos (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de inclusión de pacientes en el estudio





La mediana de edad en la primera evaluación hormonal fue de 3,06 años (0,03-11,10) en los niños con criptorquidia unilateral y de 3,33 años (0,06-13,62) en los niños con criptorquidia bilateral (Tabla 1).

**AMH**

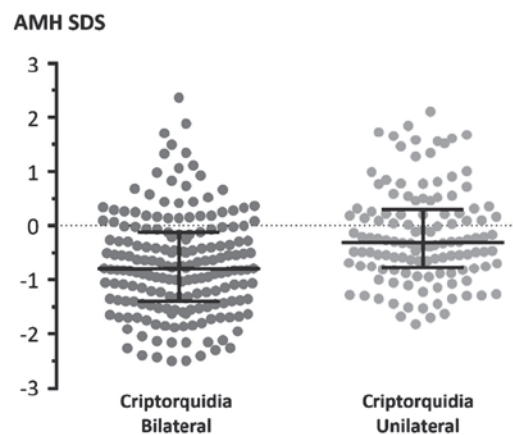
Teniendo en cuenta que los valores normales de AMH varían en niños normales durante la infancia, los mismos fueron analizados en el grupo global utilizando el score de desvío estándar de la media (SDS) para la edad. En el análisis estratificado por grupos etarios, se utilizaron los valores absolutos de AMH y sus percentiles. La mediana del SDS de AMH fue menor a 0 en los niños con criptorquidia bilateral (Prueba de Wilcoxon,  $P < 0.0001$ ) y con criptorquidia unilateral ( $P = 0.0052$ ) (Figura 2), indicando que la función testicular está globalmente disminuida en los pacientes con criptorquidia. La afectación testicular fue mayor en los niños con criptorquidia bilateral que en los niños con criptorquidia unilateral (Prueba de Mann Whitney,  $P < 0.0001$ ).

En pacientes con criptorquidia bilateral, la concentración de AMH fue no detectable, indicando anorquia, en 9 casos (Figura 3A). Las concentraciones de AMH en niños con criptorquidia bilateral fueron menores que en el grupo control y que en los niños con criptorquidia unilateral en los grupos entre 6 meses y 1,9 años y entre 2 y 8,9 años de edad (Tabla 2).

Todos los grupos de edad tuvieron una proporción aumentada de pacientes con hipogonadismo (AMH por debajo del rango normal), aun aquellos que tuvieron una mediana de AMH sérica normal (Tabla 2). La concentración de AMH estuvo por debajo del rango normal en 16,6% del total de pacientes con criptorquidia y gónadas presentes (22,6% de los niños con criptorquidia bilateral y 8,1% de los niños con criptorquidia unilateral).

Una regresión logística múltiple permitió identificar a la bilateralidad de la criptorquidia y al

**Figura 2.** Concentraciones de AMH sérica, expresadas como score de desvío standard de la media (SDS) para la edad, en pacientes con criptorquidia bilateral y unilateral. Las barras indican las medianas y el rango intercuartilo



**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes con criptorquidia unilateral y bilateral incluidos en el estudio.

	Todos		1 - 5,9 meses		6 meses - 1,9 a		2 - 8,9 a		≥ 9 a	
	Unilateral	Bilateral	Unilateral	Bilateral	Unilateral	Bilateral	Unilateral	Bilateral	Unilateral	Bilateral
n	124	186	12	9	28	54	68	100	16	23
Edad, mediana	3,06	3,33	0,39	0,31	1,25	1,21	4,01	4,65	10,18	10,47
(rango)	(0,03-11,10)	(0,06-13,62)	(0,03-0,47)	(0,06-0,49)	(0,55-1,97)	(0,54- 1,94)	(2,00-8,98)	(2,02-8,57)	(9,06-11,12)	(9,04-13,62)
Pretermino, n (%)	11 (8,9)	25 (13,4)	1 (8,3)	0	2 (7,1)	8 (14,8)	5 (7,4)	13 (13,0)	3 (18,8)	4 (17,4)
Micropenia, n (%)	3 (2,4)	14 (7,5)	1 (8,3)	2 (22,2)	0	5 (9,3)	1 (1,5)	7 (7,0)	1 (6,3)	0
Hernia, n (%)	32 (25,8)	31 (16,7)	3 (25,0)	2 (22,2)	9 (32,1)	8 (14,8)	18 (26,5)	17 (17,0)	2 (12,5)	4 (17,4)
Tratamiento hCG, n (%)	43 (34,7)	89 (47,9)	2 (16,7)	2 (22,2)	7 (25,0)	19 (35,2)	27 (39,7)	55 (55,0)	7 (43,8)	13 (56,5)

micropene como los factores asociados al hipogonadismo (Tabla 3). No se encontró asociación con la presencia de hernia inguinal, prematuridad, bajo peso para edad gestacional o la edad de evaluación.

Dieciséis de los 17 niños (94,2%) con micropene tuvieron AMH por debajo del rango normal (Figura 3A y Tabla 4). Un paciente era anórquido (AMH no detectable) y en 5 se hizo diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico.

Se realizó orquidopexia en 151 pacientes. En 76 de ellos contábamos con niveles séricos de AMH disponibles antes y después de la cirugía, observándose un aumento significativo de los niveles de AMH luego de la cirugía (Prueba de t, P=0,003) (Figura 4).

### TESTOSTERONA

Los pacientes con criptorquidia unilateral entre 1 y 5,9 meses tenían concentraciones séricas de testosterona más bajas que los controles (Prueba de Kruskal-Wallis y Post test de Dunn, P=0,029; Figura 3 B). Durante el resto de la infancia, los niveles de testosterona son bajos o indetectables en niños normales, por lo cual no se realizaron comparaciones estadísticas entre los grupos.

### GONADOTROFINAS

Los niveles séricos de gonadotropinas estuvieron dentro del rango normal en la gran mayoría de los pacientes con criptorquidia unilateral o bilateral independientemente de la edad (Figura 3 C y D). Sólo 4 de 124 (3,2%) niños con criptorquidia

**Tabla 2.** Niveles séricos hormonales en controles normales y en pacientes con criptorquidia unilateral y bilateral según edad.

	1 - 5.9 meses			6 meses - 1.9 años			2 - 8.9 años			≥ 9 años		
	Controles	Unilateral	Bilateral	Controles	Unilateral	Bilateral	Controles	Unilateral	Bilateral	Controles	Unilateral	Bilateral
<b>AMH*</b>												
n	24	12	7	26	28	52	95	68	97	34	16	21
Mediana (pmol/L)	687	931	1145	1132	981	563	684	682	525	712,5	551	580
Rango (pmol/L)	418-1939	153-1337	153-1417	441-2682	405-2061	34-1747	207-2761	80-1635	31-1400	256-1462	147-966	43-1175
< 3 <sup>er</sup> percentil n(%)		2 (16,7)	1 (14,3)		2 (7,1)	19 (36,5)		5 (7,2)	18 (18,6)		1 (6,3)	2 (9,5)
Kruskal Wallis + Dunn **	a	a	a	a	a	b	a	a	b	a	a	a
<b>FSH</b>												
n	14	12	7	11	28	52	33	66	90	17	16	21
Mediana (IU/L)	1,30	1,36	1,70	0,59	0,10	0,71	0,75	0,84	0,83	1,70	1,0	1,20
Rango (IU/L)	0,26-2,78	0,27-6,16	0,73-2,5	0,26-1,96	0,05-2,00	0,10-2,51	0,20-3,21	0,05-3,77	0,10-2,40	0,41-2,59	0,10-2,72	0,50-7,33
>97 <sup>o</sup> percentil, n(%)		1 (8,3)	0		1 (3,6)	3 (5,8)		1 (1,5)	0		1 (6,3)	4 (19,1)
Kruskal Wallis + Dunn **	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
<b>LH</b>												
n	15	12	7	11	28	52	34	67	90	17	16	21
Mediana (IU/L)	1,8	1,215	3,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Rango (IU/L)	0,10-4,41	0,10-8,90	12,20	0,10-0,93	0,10-2,00	0,10-1,50	0,10-0,19	0,10-0,37	0,10-1,19	0,10-3,09	0,10-0,79	0,10-1,15
>97 <sup>o</sup> percentil, n(%)		1 (8,3)	2 (22,2)		1 (3,6)	3 (5,8)		7 (10,6)	6 (6,7)		0	0
Kruskal Wallis + Dunn **	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a

\* Para obtener AMH sérica en ng/mL, dividir por 7,14.

\*\* Prueba de Kruskal-Wallis con Post test de comparación múltiple de Dunn (Controles vs Unilateral vs Bilateral). En cada subgrupo de edad, letras diferentes indican significancia estadística entre grupos (P<0,05)

**Tabla 3.** Regresión logística múltiple realizada para identificar factores de riesgo potenciales para hipogonadismo (AMH sérica <3er percentil) en niños con criptorquidia (unilateral y bilateral agrupados).

	Odds Ratio	95% IC	P
Criptorquidia Bilateral	3,63	1,56-8,66	<b>0,004</b>
Micropene	91,70	11,96-767,05	<b>&lt;0,001</b>
Hernia	1,41	0,60-3,33	0,430
Pretérmino	0,81	0,27-2,41	0,705
Peso al nacimiento	0,99	0,99-1,00	0,389
PEG	0,54	0,15-1,91	0,339
Edad de evaluación	1,02	0,91-1,14	0,748

IC: intervalo de confianza PEG: pequeño para edad gestacional





unilateral tuvieron FSH elevada. En los niños con criptorquidia bilateral, la FSH se encontró elevada en 15 de 186 (8,1%) casos.

La LH sérica estuvo elevada en 9 de 124 (7,3%) niños con criptorquidia unilateral y en 17 de 186 (9,1%) niños con criptorquidia bilateral.

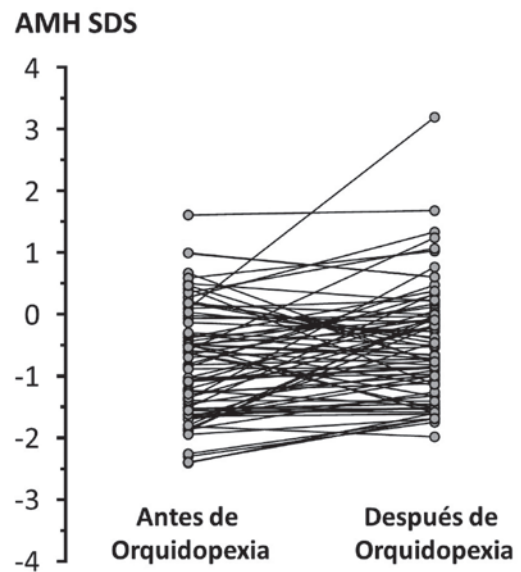
**DISCUSIÓN**

Existen controversias con respecto a si la producción testicular de AMH está disminuida en niños con criptorquidia.<sup>17-22</sup> Este estudio, que incluye 310 niños, muestra que los niños prepuberales con criptorquidia tienen menor producción de AMH que los controles normales. Más de un quinto de los pacientes con criptorquidia bilateral tuvieron valores de AMH < percentil 3, concordando con lo reportado en series más pequeñas.<sup>21</sup>

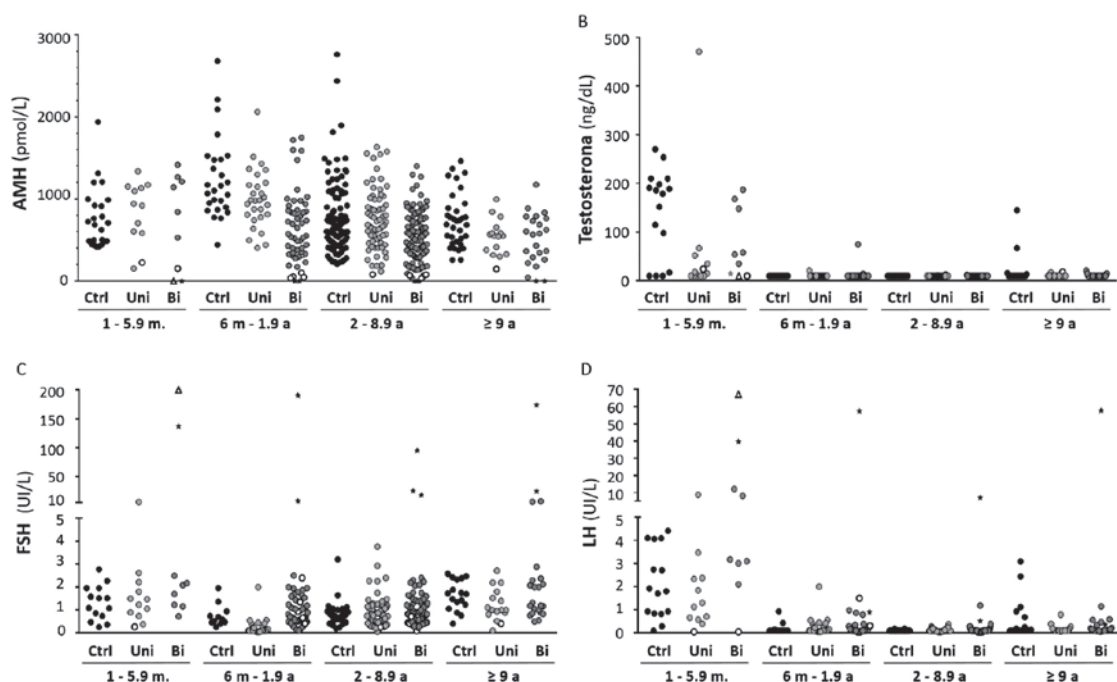
Se observó una prevalencia alta de hipogonadismo entre 6 meses y 2 años, edad en la que la mayoría fueron derivados a la División de Endocrinología. La derivación más tardía podría ser preocupante en cuanto al potencial daño testicular progresivo.<sup>23-25</sup> Sin embargo, la proporción de pacientes criptórcidos con hipofunción testicular no aumentó con la edad. En los niños con criptorquidia unilateral la afectación fue menor, confirmando lo encontrado en estudios recientes.<sup>26,27</sup>

La presencia de micropene se asoció con el hipogonadismo. El micropene congénito resulta frecuentemente del hipogonadismo central (hipogonadotrófico) y los bajos niveles de AMH son consecuencia de una FSH insuficiente en la vida in-

**Figura 4.** Niveles séricos de AMH, expresados como score de desvío estándar de la media (SDS) para la edad, antes y al menos un mes luego de la orquidopexia, en pacientes con criptorquidia (unilateral o bilateral).



**Figura 3.** Niveles séricos hormonales en niños con criptorquidia: A) AMH, B) Testosterona, C) FSH, D) LH. Los círculos vacíos indican niños con criptorquidia y micropene, las estrellas indican niños anórcidos y los triángulos indican niños anórcidos con micropene



Ctrl: controles normales; Uni: criptorquidia unilateral; Bi: criptorquidia bilateral.

trauterina, que resulta en un número disminuido de células de Sertoli y de la expresión del gen de AMH en cada célula de Sertoli.<sup>28-30</sup>

Excluyendo a los pacientes anórquidos, la mayoría de los cuales tenían niveles muy elevados de gonadotrofinas, una muy baja proporción de niños criptórquidos prepuberales tuvo leve elevación de los niveles de gonadotrofinas, incluso en los casos de pacientes con un hipogonadismo primario manifiesto, enfatizando que el hipogonadismo primario es raramente hipergonadotrófico en pacientes prepuberales.<sup>16,31,32</sup>

Los niveles bajos de AMH podrían estar asociados a un desarrollo testicular fetal primariamente defectuoso o podrían ser el resultado de una afectación progresiva por la posición anormal de la gónada. El aumento en los niveles de AMH luego de la orquidopexia sugiere que el daño testicular puede ser al menos parcialmente reversible.

El gran número de pacientes con criptorquidia incluidos en este estudio y el método de selección son unas de las mayores fortalezas. Una limitación es el relativo bajo número de pacientes en los grupos extremos de edad.

**Tabla 4.** Niveles séricos de AMH, FSH y LH en niños con micropene

	6 meses - 1,9 años			
	1 - 5,9 meses	años	2 - 8,9 años	≥ 9 años
<b>AMH*</b>				
n	3	5	5	1
Mediana (pmol/L)	153	53	69	147
Rango (pmol/L)	N.D.-226	34-321	31-525	N.C.
< 3 <sup>er</sup> percentil, n (%)	3 (100,0)	5 (100,0)	4 (80,0)	1 (100,0)
Anorquia	1	0	0	0
Bilateral/Unilateral	2/1	5/0	5/0	0/1
<b>FSH</b>				
n	3	5	5	1
Mediana (UI/L)	0,73	0,94	0,42	0,41
Rango (UI/L)	0,27-200	0,42-2,4	0,10-0,74	N.C.
>97 <sup>vo</sup> percentil, n (%)	1 (33,3)	1 (20,0)	0	0
<b>LH</b>				
n	3	5	5	1
Mediana (UI/L)	0,1	0,1	0,1	0,1
Rango (UI/L)	0,10-67,09	0,1-1,5	0,10-0,10	N.C.
>97 <sup>vo</sup> percentil, n (%)	1 (33,3)	1 (20,0)	0	0

N.C.: no corresponde. N.D.: no detectable



Sin embargo, esto refleja el hecho de que pocos pacientes son derivados durante el primer año de vida, esperando que se produzca un descenso espontáneo<sup>1,4,33</sup> siendo la mayoría derivados antes del comienzo puberal.

## CONCLUSIÓN

Los niños prepuberales con criptorquidia tienen menor producción de AMH que los niños normales, especialmente aquellos con criptorquidia bilateral. Esto puede ser el resultado de un número disminuido de células de Sertoli y/o a una disminución en la producción de AMH por cada célula de Sertoli. Aunque la mayoría de los niños criptórcidos tienen un nivel de AMH sérica dentro del rango normal, existe una considerable prevalencia de disfunción testicular. Es necesario remarcar la necesidad de la evaluación endocrina como parte esencial en el manejo de los pacientes con criptorquidia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993; 92:44-9.
- Thong MK, Lim CT, Fatima H Undescended testes: incidence in 1,002 consecutive male infants and outcome at 1 year of age. *Pediatr. Surg. Int.* 1998; 13:37-41.
- Ghirri P, Ciulli C, Vuerich M et al. Incidence at birth and natural history of cryptorchidism: a study of 10,730 consecutive male infants. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:709-15.
- Boisen KA, Kaleva M, Main KM et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004; 363:1264-9.
- Sijstermans K, Hack WW, Meijer RW, van der Voort-Doedens LM. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl* 2008; 31:1-11.
- Klonisch T, Fowler PA, Hombach-Klonisch S. Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development. *Dev Biol* 2004; 270:1-18.
- Ivell R, Anand-Ivell R. Biological role and clinical significance of insulin-like peptide 3. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18:210-6.
- Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy, minipuberty. *Horm Res Paediatr* 2014; 82:73-80.
- Rey RA. Mini-puberty and true puberty: differences in testicular function. *Ann Endocrinol (Paris)* 2014; 75:58-63.
- Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D et al. Sertoli cell markers in the diagnosis of paediatric male hypogonadism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2012; 25:3-11.
- Josso N, Lamarre I, Picard JY et al. Anti-Müllerian hormone in early human development. *Early Hum Dev* 1993; 33:91-9.
- Bergadá I, Milani C, Bedecarrás P et al. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4092-8.
- Grinspon RP, Bedecarrás P, Ballerini MG et al. Early onset of primary hypogonadism revealed by serum anti-Müllerian hormone determination during infancy and childhood in trisomy 21. *Int J Androl* 2011; 34:e487-e498.
- Aksglæde L, Sorensen K, Boas M et al. Changes in anti-Müllerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5357-64.
- Marshall WA, Tanner JM Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45:13-23.
- Grinspon RP, Ropelato MG, Bedecarrás P et al. Gonadotrophin secretion pattern in anorchid boys from birth to pubertal age: pathophysiological aspects and diagnostic usefulness. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2012; 76:698-705.
- Lee MM, Donahoe PK, Silverman BL et al. Measurements of serum Müllerian inhibiting substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads. *N Engl J Med* 1997;336:1480-6.
- Guibourdenche J, Lucidarme N, Chevenne D et al. Anti-Müllerian hormone levels in serum from human fetuses and children: pattern and clinical interest. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211:55-63.
- Demircan M, Akinci A, Mutus M The effects of orchiopexy on serum anti-Müllerian hormone levels in unilateral cryptorchid infants. *Pediatr Surg Int* 2006; 22:271-3.
- Matuszczak E, Hermanowicz A, Debek W et al. Serum AMH concentration as a marker evaluating gonadal function in boys operated on for unilateral cryptorchidism between 1st and 4th year of life. *Endocrine* 2012; 41:334-7.
- Cortes D, Clasen-Linde E, Hutson JM et al. The Sertoli cell hormones inhibin-B and anti Müllerian hormone have different patterns of secretion in prepubertal cryptorchid boys. *J Pediatr Surg* 2016; 51:475-80.
- Pierik FH, Deddens JA, Burdorf A et al. The hypothalamus-pituitary-testis axis in boys during the first six months of life: a comparison of cryptorchidism and hypospadias cases with controls. *Int J Androl* 2009; 32:453-61.
- Kollin C, Stukenborg JB, Nurmio M et al. Boys with undescended testes: endocrine, volumetric and morphometric studies on testicular function before and after orchidopexy at nine months or three years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:4588-95.



24. Kollin C, Granholm T, Nordenskjold A, Ritzen EM. Growth of spontaneously descended and surgically treated testes during early childhood. *Pediatrics* 2013; 131:e1174-80.
25. Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet* 2001; 358:1156-7.
26. Komarowska MD, Milewski R, Charkiewicz R et al. Are anti-Mullerian hormone and its receptor polymorphism associated with the hormonal condition of undescended testes? *Adv. Med Sci* 2016; 61:288-92.
27. Miller KD, Coughlin MT, Lee PA. Fertility after unilateral cryptorchidism. Paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters. *Horm Res* 2001; 55:249-53.
28. Lukas-Croisier C, Lasala C, Nicaud J et al. Follicle-stimulating hormone increases testicular Anti-Müllerian hormone (AMH) production through sertoli cell proliferation and a nonclassical cyclic adenosine 5'-monophosphate-mediated activation of the AMH gene. *Mol Endocrinol* 2003; 17:550-61.
29. Lasala C, Schteingart HF, Arouche N et al. SOX9 and SF1 are involved in cyclic AMP-mediated upregulation of anti-Mullerian gene expression in the testicular prepubertal Sertoli cell line SMAT1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301:E539-47.
30. Lasala C, Carré-Eusèbe D, Picard JY, Rey R. Subcellular and molecular mechanisms regulating anti-Müllerian hormone gene expression in mammalian and non-mammalian species. *DNA Cell Biol* 2004; 23:572-85.
31. Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. A diphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40:670-4.
32. Ropelato MG, Escobar ME, Gottlieb S, Bergadá C. Gonadotropin secretion in prepubertal normal and agonadal children evaluated by ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assays. *Horm Res* 1997; 48:164-72.
33. Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Hum Reprod Update* 2008; 14:49-58.

*Texto recibido:* 19 de junio de 2018.

*Aprobado:* 24 de agosto de 2018.

*No existen conflictos de interés a declarar.*

*Forma de citar:* Grinspon R, Bedecarrás P, Gottlieb S et al. Afectación de la función testicular en niños con criptorquidia. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2018;60(270):214-222.