

CRIPTORQUIDIA, FISILOGIA, PATOLOGIA ASOCIADA, CLASIFICACION, EXAMEN FISICO Y CONTROVERSIAS SOBRE EL TRATAMIENTO

Dres. Elisa Vaiani, Marcelo Barrenechea, Marco A. Rivarola* y Alicia Belgorosky**

INTRODUCCION

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.

La importancia de la ubicación normal del testículo es reconocida desde hace siglos, en la Edad Media para confirmar que el papa elegido era un hombre completo, se evaluaba si tenía los testículos ubicados normalmente: "testículos habet, et bene pendentes"¹.

Es la anomalía congénita más frecuente en el varón y un reconocido factor de riesgo asociado a infertilidad y cáncer testicular en la adultez. La mayoría de las veces la etiología es desconocida. Probablemente en estos casos, su origen sea multifactorial, pudiendo tener un rol agentes ambientales que interactuarían con factores genéticos propios provocando la disrupción del proceso de descenso normal del testículo. Desde hace décadas existen dos modalidades terapéuticas, el tratamiento hormonal y/o la orquidopexia. Los primeros reportes sobre estos tratamientos son de aproximadamente el año 1930^{2,3}.

Desde entonces, han sido publicados más de 3300 artículos. Sin embargo, a pesar de la profusa literatura al respecto, aún existen controversias sobre la conducta terapéutica más adecuada. Esto se debe en parte a la falta de estudios bien diseñados a largo plazo que permitan obte-

ner conclusiones estadísticamente valederas.

Actualmente, el tratamiento óptimo para la criptorquidia es un tema importante de debate en los foros internacionales.

El objetivo de esta revisión es actualizar la fisiopatología y la etiopatogenia, y discutir las evidencias a favor o en contra de las modalidades terapéuticas actuales.

FISIOLOGIA

1- Formación testicular en la vida fetal

Durante la semana 5-6 de edad gestacional (EG) la gonada indiferenciada comienza a desarrollarse en el mesonefros. La activación del factor transcripcional SRY, principal determinante testicular, y posteriormente de otros factores como WT1, SF1, SOX9, FGF9 y DAX1 lleva a la diferenciación de las células del epitelio celómico en células de Sertoli. Estas se agregan alrededor de las células germinales primordiales que migraron desde el saco de yolk y se diferenciaron en gonocitos fetales, formando así hacia la 6-7 semana los cordones sexuales, primer signo de diferenciación de la gónada bipotencial. Las células de Sertoli segregan AMH, hormona que provoca la regresión del conducto de Müller (8 semanas). Alrededor de la semana 8, las células intersticiales se diferencian en células de Leydig que tiene capacidad esteroidogénica. La testosterona induce el desarrollo del conducto de Wolf en los genitales internos masculinos y a través de su metabolito dehidrotestosterona (DHT) el desarrollo de los genitales externos masculinos entre la semana 8 y 12 de EG. Las células de Leydig también secretan el llamado insulín-like factor 3 (INSL3), pép-

Servicio de Endocrinología.

* Investigador Superior CONICET, ** Investigadora Principal CONICET.

Jefa del Servicio de Endocrinología.

Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

tido miembro de la familia de la “relaxin insulín hormonas”, encargado de masculinizar el gubernaculum testis para el descenso testicular.

La gónada se halla unida caudalmente a un repliegue del mesonefros que luego se va a diferenciar en gubernaculum y que se extiende hasta la pared abdominal en lo que posteriormente será el orificio inguinal interno. A su vez, otro ligamento, el ligamento suspensorio craneal o craneal suspensory ligament (CSL), la fija a la pared posterior del abdomen. El ascenso del riñón durante la 6-9 semana provoca un desplazamiento del testículo caudalmente, y cerca de la semana 13 el testículo se encuentra anclado al orificio inguinal interno por el gubernaculum testis.

2- 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 ambientales⁴.

Clásicamente se describen dos fases 1) transabdominal y 2) Inguinal. 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. (Figura 1).

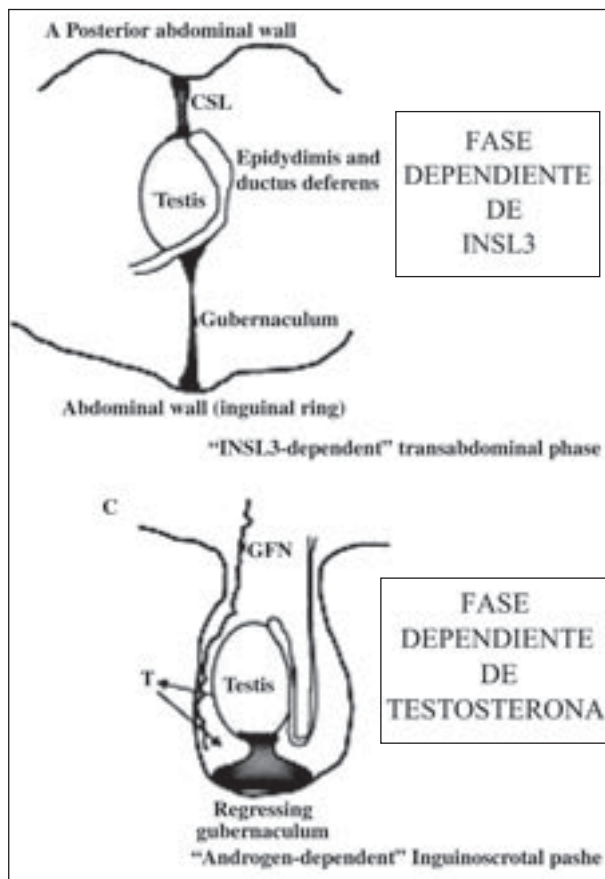


Figura 1: Fases del descenso testicular. Adaptado de Foresta y Col, Endocrine Reviews, 2008; 29: 560.

1- Fase transabdominal

El testículo permanece anclado al orificio inguinal interno gracias al gubernaculum que impide que ascienda cuando es presionado por el crecimiento de otras estructuras embrionarias. El gubernaculum por acción del INSL3 aumenta de tamaño, al mismo tiempo el CSL se reabsorbe por acción androgénica. El testículo y epidídimo rodeados de peritoneo se deslizan en el gubernaculum y entran en el anillo inguinal interno.

Esta fase se completa hacia la semana 15 de gestación. Estudios en animales, posteriormente confirmados en humanos identificaron el rol central del INSL3 y su receptor LGR8 (leucine-rich repeat containing G protein coupled receptor 8), receptor acoplado a la proteína G, en esta fase. EL INSL3 es producido al igual que la testosterona por las células de Leydig bajo el estímulo de la gonadotropina coriónica (hCG) placentaria y la LH hipofisaria fetal. Actúa a través de su receptor produciendo la diferenciación del gubernaculum. La secreción de INSL3 aumenta en el período fetal y neonatal (minipubertad), luego declina hasta el inicio puberal, momento en que vuelve a incrementarse bajo el estímulo de la gonadotropina LH. El INSL3 es un marcador sensible de diferenciación y función de la célula de Leydig. Interesantemente, estudios experimentales en ratones han demostrado que estrógenos tales como el 17α - y β -estradiol inhiben la producción de INSL3, provocando consecuentemente criptorquidia. Esto concuerda con la observación, en décadas pasadas, de un incremento de la incidencia de criptorquidia, además de otras anomalías genitales, en bebés cuyas madres habían recibido dietilbestrol (derivado estrogénico) a fin de evitar el aborto. Estas observaciones sugieren que quizás ciertos factores ambientales con actividad estrogénica podrían actuar como disruptores endocrinos disminuyendo la producción de INSL3 con la consecuente falta de descenso testicular.

En esta fase los andrógenos tienen una acción menos preponderante, actúan provocando la regresión del CSL. También es indirecta, y discutida, la acción de la AMH

2- Fase inguinal

Durante la 2da fase el testículo es guiado por el gubernaculum testis hasta su localización escrotal.

El gubernaculum adquiere un incremento en su tamaño por aumento de su contenido acuoso provocando el ensanchamiento del trayecto inguinal que es máximo hacia el 7º mes de vida fetal. Subsecuentemente, la presión intraabdominal y el encogimiento del gubernaculum provocan el descenso testicular a lo largo del trayecto inguinal.

Ha sido descrito que el descenso del testículo a través del canal ocurre rápidamente completándose hacia la semana 28. Finalmente, el descenso inguino-escrotal se produce en la semana 35. Posteriormente a la localización del testículo en la base del escroto, el gubernaculum se fibrosa y la conexión peritoneal se oblitera. Esta fase depende de la producción y acción androgénica normal que actúa a través de la unión a su receptor: RA (receptor de andrógeno). Estudios en ratones evidenciaron que el gubernaculum expresa los RA en una forma ligando dependiente, por este motivo en el macho se produce la estabilización del gubernaculum mientras que en las hembras involucre. Modelos humanos de criptorquidia donde se observa una falla en la producción androgénica son: disgenesias gonadales, insuficiencia hipotálamo hipofisaria o hipogonadismo hipogonadotrófico, la resistencia a la acción de gonadotropinas, como en la mutación del receptor de LH, e insuficiencia en la síntesis de andrógenos por deficiencias enzimáticas en la esteroidogénesis. Ejemplos en los que falla la acción androgénica son: las mutaciones del receptor de andrógeno o síndrome de insensibilidad a los andrógenos, y mutaciones de la enzima 5 α -reductasa que sintetiza dihidrotestosterona a partir de testosterona.

Por otra parte, algunos autores proponen que, al menos en estudios en animales, el efecto de la testosterona es indirecto y estaría mediado por la calcitonin gene related peptide (CGRP) producido por el nervio genitofemoral⁵.

Mutaciones del gen Hoxa 10 involucrado en el desarrollo de la región posterior del embrión se asocia a criptorquidia en modelos animales. Coincidentemente, en humanos, defectos de la región caudal están asociados a criptorquidia⁶.

3- Testículo post natal

Durante los primeros 6 meses de vida post natal se produce la llamada mini pubertad. Este fenómeno consiste en la elevación post-natal transitoria de las gonadotropinas que estimulan a las células de Leydig produciéndose así una elevación de la testosterona sérica. También ocurre un incremento de los niveles séricos de inhibina B y AMH productos de las células de Sertoli⁷. El rol de esta activación temprana del eje H-H-G todavía no es muy claro pero se postula que entre otras funciones actuaría favoreciendo el desarrollo de una función normal del testículo sobre todo en relación a la fertilidad. Durante este periodo la gran mayoría de los testículos criptóquidos descienden. Posteriormente, las gonadotropinas permanecen en niveles bajos hasta el inicio de la pubertad.

Las células de Leydig proliferan llegando a un pico máximo hacia los 2- 4 meses de vida post-

natal y luego desaparecen. En la pubertad otra población de células de Leydig las reemplaza. Las células de Sertoli también maduran postnatalmente hasta la pubertad. Estas células sustentan un determinado número de células germinales. La cantidad de células de Sertoli probablemente limite la capacidad espermatogénica futura. Secretan AMH e inhibina B. La inhibina B es la forma de inhibina más importante en el varón y refleja la funcionalidad de la célula de Sertoli. Permanece elevada hasta los 15 meses de vida post natal. A partir de la pubertad avanzada y en la adultez los niveles séricos de inhibina B correlacionan negativamente con los de FSH. Su determinación es muy útil para evaluar la función túbulo-intersticial del testículo

La secreción de AMH aumenta hasta los 12 meses luego decrece hasta el inicio de la pubertad momento en que se establece una correlación inversa con la testosterona. En caso de un defecto en la síntesis de testosterona los niveles aumentan significativamente ya sea en el periodo neonatal o en la pubertad^{8,9}.

El epitelio germinal se desarrolla en varias etapas comenzando en la vida fetal. En la Figura 2 podemos ver una síntesis del proceso. Las célu-

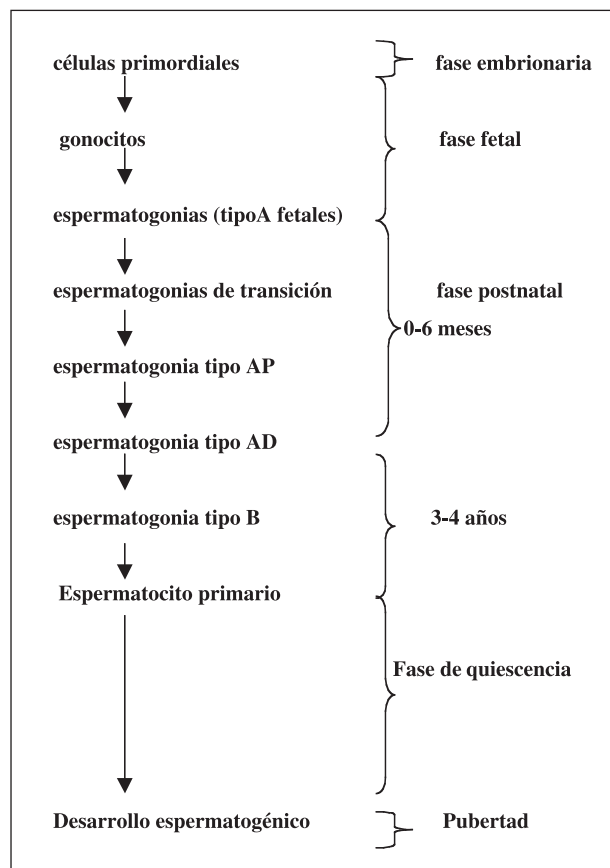


Figura 2: Epitelio germinal (modificado de Ong y col, *Pediatr Surg Int*, 2005,21:240-254)

las germinales primordiales se diferencian en gonocitos, los que luego se van a transformar en espermatogonias fetales. Hacia los 3 meses de vida post natal estas espermatogonias que han evolucionando a través de formas intermedias y se transforman en espermatogonia adulta oscura (Ad). Este paso trascendente en la maduración de los gonocitos ocurre normalmente durante los primeros 6 meses de vida post natal, periodo en que ocurre la "minipubertad.

A los 3-4 años, estas se transforman en espermatogonias B y se pueden observar escasos espermatocitos primarios pre-meióticos. Luego, tras un periodo de relativa quiescencia, en la pubertad se reanuda el proceso madurativo.

Algunos autores sostienen que ciertos pacientes criptorquidos tendrían una falla de la activación del eje H-H-G o minipubertad en los primeros 6 meses de vida postnatal. Esto condicionaría un daño irreversible en la maduración del epitelio germinal con consecuencias en la fertilidad futura^{10,11}.

La maduración normal del epitelio germinal depende de la presencia de niveles normales de gonadotropinas y testosterona en periodos críticos del desarrollo¹².

4- Testículo criptorquido

En un estudio prospectivo¹³ en bebés de 0-3 meses se observó que los pacientes con criptorquidia severa tenían niveles séricos de testosterona (T) total y libre en el límite inferior de lo normal, acompañados de un incremento significativo de los niveles séricos de LH. Esto sugeriría daño de la célula de Leydig. A su vez los pacientes que presentaron descenso espontáneo o criptorquidia leve los niveles séricos de T total y libre manifestaron una tendencia a incrementarse. Los niveles séricos de inhibina B estaban disminuidos, acompañado esto de un aumento de FSH. Este estudio sostiene la hipótesis de que la criptorquidia sería secundaria a un daño primario del testículo, sin embargo los mismos autores no pueden descartar que este sea el primer signo de daño testicular causado por el mal descenso. Otros estudios confirmaron esto. Pierik y col.¹⁴ demostraron una disminución de las concentraciones séricas de testosterona total y libre en bebés de 1-6 meses con criptorquidia

PATOLOGIA ASOCIADA

Fertilidad y criptorquidia

Se ha descripto que el 100% de los adultos con criptorquidia bilateral tienen azoospermia, mientras que el 28% (intervalo de confianza 95%: 24-32%) después de la orquidopexia tiene espermograma normal. Aproximadamente el 49% (41-58%) de los que tienen criptorquidia unilateral

persistente, tiene espermograma normal comparado con 71% (68-74%) luego de la orquidopexia⁴.

Se ha encontrado disminución de las tasas de paternidad solamente luego del tratamiento de la criptorquidia bilateral¹⁵ pero no cuando era unilateral¹⁶.

Cáncer y criptorquidia

Ha sido ampliamente reconocido que la criptorquidia es un factor de riesgo fuertemente asociado al desarrollo de cáncer testicular siendo el más común el seminoma.

Dos posibles mecanismos han sido postulados:

- 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;
- acción de la temperatura en un microambiente sub-óptimo. 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 general¹⁷. Este riesgo se ve incrementado con la edad sin no se resuelve la criptorquidia. Pettersson y col.¹⁸ analizaron el riesgo de desarrollar cáncer 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 a el RR se incrementaba 5.4 (95% CI 3.2-8.53).

También se ha descripto que el riesgo, si bien es menor, se ve aumentado en el testículo contralateral ortotópico¹⁹.

Un meta-análisis 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 tempranamente²⁰.

Sin embargo, si bien existe una asociación entre la criptorquidia y el cáncer testicular sólo una pequeña proporción de la población desarrolla estas dos entidades en su vida.

CLASIFICACION Y EXAMEN FISICO

1- Testículo retráctil

El testículo retráctil es aquel que no se encuentra localizado normalmente en el escroto pe-

ro que puede ser descendido con maniobras manuales no dolorosas, permaneciendo posteriormente en el mismo. Si bien no necesita tratamiento⁴ estos pacientes deben ser controlados hasta constatar que finalmente los testículos se localicen en la bolsa escrotal²¹. Se debe a una hiperactividad contráctil del músculo cremáster. La misma es máxima entre los 5 y 7 años de edad para luego ir desapareciendo.

2- Criptorquidia congénita

Se llama Criptorquidia congénita cuando el testículo no descendido permanece fuera de su posición ortotópica luego de los 6 meses de la vida postnatal. Puede localizarse en abdomen (no palpable), región inguinal (alta, media o baja), supraescrotal, escrotal alto y ectópico (región peneana, femoral o perineal). A su vez puede ser uni o bilateral. Es importante constatar su localización y registrarla al nacer.

Si bien la criptorquidia frecuentemente es unilateral y un disturbio aislado, esta puede formar parte de un síndrome más amplio con anomalías en otros órganos y sistemas, o ser un signo de alteración de la diferenciación sexual DSD (disorder of sexual development), en estos casos se acompaña de hipospadias de grado variable así como de escaso desarrollo de la estructura peneana.

El examen físico

El examen físico debe realizarse en un ambiente cálido. El paciente puede estar en decúbito dorsal y/o supino. En niños mayores, la posición de pie permite visualizar si hay varicocele. 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 inguino escrotal esta puede realizarse con las manos enjabonadas.

Es importante inhibir el reflejo cremasteriano colocando una mano en la región inguinal previa a la palpación^{4,22}. Debe registrarse por escrito la localización, volumen y consistencia de cada testículo.

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.

En la Tabla 1 podemos ver los estudios que deberían solicitarse en caso de sospecha clínica, según la edad del paciente.

La AMH y la inhibina B son hormonas producidas por el testículo y pueden ser detectadas durante toda la vida mientras que las hormonas del eje hipotálamo-pituitario y la testosterona son muy bajas o indetectables entre los 6 meses y el inicio puberal. Por este motivo el dosaje sérico de AMH e inhibina B son pilares importantes en la valoración de la función testicular en el periodo prepuberal.

Estudios de imágenes

La ecografía es un método de diagnóstico útil para valorar el testículo cuando es palpable, no así para identificar testículos abdominales. También puede dar información sobre los genitales internos anormales y/o la presencia de tumor.

TABLA 1: ESTUDIOS DE LABORATORIO.

	0-6meses	Desde 6 meses hasta pubertad	área evaluada
Cariotipo	si	si	
Gonadotropinas (LH-FSH)	si	Poco informativo	eje H-H
Testosterona	si	Basal poco informativo Medir bajo estímulo hCG	célula de Leydig
AMH	si	si	Célula de Sertoli
Inhibina B	si	si	Célula de Sertoli
17 OH progesterona*	si	si	Bloqueo enzimático

* En caso de ausencia de testículos palpables bilateral; HH: hipotálamo-hipofisario

Etiopatogenia (Tabla 2)

Desde el punto de vista etiopatogénico, cualquier disturbio en la formación o función del testículo puede originar una falta de descenso del mismo, ya se han visto algunos de los ejemplos de patologías en el apartado de Fisiología. A su vez, el criptorquidismo puede ocurrir en forma aislada o asociado a otras anomalías congénitas. Existen factores de riesgo asociados como antecedentes familiares, RCIU, bajo peso al nacer, tabaquismo durante el embarazo, diabetes gestacional.

En la criptorquidia aislada hasta el momento, la frecuencia de alteraciones genéticas encontradas en humanos es baja. En un trabajo reciente, Ferlin A y col.²³ analizaron la frecuencia de alteraciones genéticas en una población de 600 pacientes con antecedentes de criptorquidia aislada. Se analizó cariotipo, INSL3, receptor INSL3, RA. La frecuencia de alteraciones genéticas fue baja 2.8% (IC 95% 1.7-4.5%). Las alteraciones más frecuentemente encontradas fueron S Klinefelter, n=8 (1.3%) y mutaciones del receptor de INSL3, n=5 (0.8%).

En la mayoría de los casos no es posible determinar la etiología, probablemente esta sea multifactorial.

La observación en países occidentales del incremento de la prevalencia de criptorquidia asociada a hipospadias, y posterior infertilidad masculina y cáncer testicular, sugirió la posible presencia de factores ambientales que actuarían como disruptores endocrinos de la diferenciación sexual del aparato reproductor masculino normal.

Basado en estos hallazgos Skakkebaeck propuso la hipótesis del síndrome de disgenesia testicular: la criptorquidia con o sin hipospadias constituye el primer signo de una alteración en el desarrollo testicular que luego se va a manifestar con disminución de la calidad del semen y cáncer testicular. Todas estas alteraciones ocurrirían por una alteración en la diferenciación de las células de Sertoli, Leydig y germinales en etapas tempranas del desarrollo embrionario. Se proponen causas genéticas y ambientales²⁴. A su vez modelos en ratas identificaron la existencia de una ventana de diferenciación del aparato reproductor masculino "Programming window" dependiente de la acción de la testosterona en etapas embrionarias muy tempranas. La inhibición temporaria de la acción androgénica en esta etapa produjo criptorquidia, hipospadias y disminución del tamaño del pene en las crías²⁵.

Últimamente, las investigaciones se focalizaron en la posible causa genética y en los probables factores ambientales que actuarían como disruptores endocrinos. Polimorfismos en diferentes genes son estudiados (con poco éxito) buscando susceptibilidad a factores ambientales²⁶.

Prevalencia

La prevalencia de la criptorquidia congénita es variable en las diferentes publicaciones. Hay que tener en cuenta factores como: antecedentes de prematuridad, la habilidad del examinador, diferentes clasificaciones, diferencias geográficas y ambientales (alta incidencia en países como Dinamarca)⁴. En los niños nacidos de término y peso

TABLA 2: CRIPTORQUIDIA CONGENITA, ETIOPATOGENIA.

Agente etiopatogénico	Enfermedad
Alteración de la diferenciación testicular.	Disgenesia testicular.
Disfunción del eje hipotálamo-hipofisario	Hipopituitarismo múltiple, hipogonadismo hipogonadotrófico.
Alteración en la síntesis o acción de la testosterona	- Déficit enzimáticos de la esteroidogénesis, - mutaciones receptor LH o de la proteína StAR. - mutaciones o polimorfismo del receptor de andrógenos.
Deficiencia producción o acción de INSL3 y LGR8	Criptorquidia congénita aislada
Deficiencia en la producción o acción de la AMH	Varón con persistencia del Muller
Alteraciones cromosómicas	Más frecuentes: Síndrome de Klinefelter, S deleción 22q11 o síndrome velocardiofacial, s Beckwith –Wiedemann, S Prader Willi, S Noonan, S Down
Malformaciones caudales	Espina bífida
Defectos anatómicos	- Anomalías en la implantación del gubernaculum. - Hernia inguinal - Torsión testicular y desaparición del testículo
Tóxicos ambientales durante el embarazo: phthalato, tabaquismo	Disruptores endocrinos

adecuado su prevalence se estima entre un 2 a 8%⁴, siendo más alta en los prematuros y en los recién nacidos de bajo peso. Aproximadamente un 50% desciende espontáneamente durante los primeros 6 meses de vida coincidiendo con la llamada minipubertad. En general se estima que luego de los 6 meses la prevalencia es de 1-2%^{4,27,28}.

3- Criptorquidia adquirida

Se llama criptorquidia adquirida cuando se produce un ascenso o re-ascenso del testículo durante la niñez^{28,29}.

Etiopatogenia

En su etiopatogenia se postula una falla en la elongación del conducto espermático durante la niñez debido a remanentes fibrosos del proceso vaginalis³⁰.

Prevalencia

El aumento de la prevalencia de la criptorquidia y consecuentemente de orquidopexias observado en el seguimiento a largo plazo de pacientes en edad escolar que no tenían antecedentes de la misma o que habían tenido un descenso espontáneo en el primer año de vida hizo que se sospechara y confirmara la posibilidad de la criptorquidia adquirida^{26,29-32}.

Se ha descrito una alta tasa de descenso espontáneo en estos casos, sin embargo los efectos de posponer la cirugía se desconocen. En un estudio de una población holandesa, la prevalencia fue a los 6 años de 1.2% (25/2042), a los 9 años 2.2% (23/1038) y a los 13 años de 1.1% (4/353)³³.

En nuestro país no tenemos datos estadísticos sobre la incidencia de criptorquidia adquirida.

TRATAMIENTO

Como se describe previamente en la introducción, dos modalidades terapéuticas han sido implementadas desde hace años, la orquidopexia (John Hunter, en 1786 realizó la primera) y el tratamiento hormonal (gonadotropina corionica humana (hCG, desde 1930) y/o factor liberador de gonadotropinas (GnRH o LHRH desde 1974) en diferentes formas de presentación^{34,35}.

Las controversias que se discutirán son:

1. Eficacia del tratamiento hormonal.
2. Posibles efectos adversos del tratamiento hormonal.
3. Tratamiento quirúrgico riesgos y beneficios.
4. Edad óptima para el tratamiento.

1. Eficacia del tratamiento hormonal

El tratamiento hormonal se basa en la hipótesis de que la etiopatogenia de la criptorquidia es debida a una alteración del eje hipotálamo-hipo-

fiso-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 tanto con hCG como con GnRH ha sido cuestionada en los últimos años. Dadas algunas evidencias de posibles efectos perjudiciales del mismo (hCG), un creciente número de investigadores no recomienda este tratamiento^{36,37}. Existen tres estudios en los que se realizó un exhaustivo análisis de la literatura publicada y que son citados frecuentemente.

En una primera revisión, Pyorala y col.³⁸ analizaron los efectos del tratamiento hormonal (GnRH/hCG) en 33 artículos publicados desde 1958 a 1990. Se incluyeron trabajos con o sin randomización para aumentar la fuerza estadística, siendo el total de niños 3282 con 4524 testículos no descendidos. La tasa de efectividad en trabajos randomizados con GnRH fue de 21% (IC95%: 18-24%), hCG 19%(IC 13-25%) y significativamente mas baja con la administración de placebo 4% (IC95%: 2-6%). La efectividad fue mayor si se incluían en el análisis trabajos no randomizados, testículos retractiles y cuando la posición del testículo "was lower" era más baja o estaba más cercana al orificio inguinal externo, preescrotales o escrotales altos. La tasa de re-ascenso en el seguimiento a largo plazo luego de un tratamiento hormonal efectivo fue de un 25%. Solo 9 estudios con GnRH fueron randomizados y pudieron ser incluidos en un meta-análisis (había únicamente dos estudios randomizados con hCG por lo que no se incluyeron en el meta-análisis), que demostró que el tratamiento con GnRH era significativamente mas efectivo que el placebo, esta efectividad se reducía si se excluían los testículos retractiles.

Posteriormente Henna y col.³⁹ realizaron un meta-analisis de los estudios controlados randomizados, publicados hasta el 2003. La eficacia del tratamiento fue significativamente mayor con hCG vs GnRH, 25% y 18%, respectivamente. Las conclusiones son muy parecidas al estudio de Ong y col al.¹², si bien hay evidencias de la efectividad moderada del tratamiento hormonal versus placebo, principalmente cuando el testículo se halla más cercano al escroto, dado los escasos estudios correctamente diseñados no es posible emitir conclusiones que tengan fuerza estadística valedera. Gapany C. y col consideran que las certezas de la eficacia del tratamiento hormonal son escasas³⁷, y que por el momento no es posible realizar ninguna recomendación basada en la evidencia al respecto.

En la Argentina, Gotlieb y col. en una revisión retrospectiva de 2020 pacientes reportaron descenso testicular con hCG en 30-35% de los ca-

sos, directamente relacionado con la posición del testículo⁴⁰.

2. Posibles efectos adversos del tratamiento hormonal

Los pacientes que reciben tratamiento con hCG pueden presentar en forma reversible dolor localizado, agrandamiento del pene, erecciones, aparición de vello pubiano y alteraciones del comportamiento. En los últimos años se ha visto incrementada la evidencia, sobre todo en trabajos experimentales en animales⁴¹⁻⁴⁴, y muy escasos en humanos⁴⁵ de cambios inflamatorios y vasculares en el testículo luego de la aplicación de hCG, así como cambios apoptóticos del epitelio germinal^{46,47}. Si bien los cambios inflamatorios revirtieron las alteraciones vasculares se han detectado incluso un año posterior a la aplicación de hCG, Dunkel y col.⁴⁷ demostraron en 25 pacientes adultos con antecedentes de criptorquidia que el índice apoptótico en el momento de la orquidopexia en aquellos pacientes que habían recibido hCG (n=15) estaba significativamente aumentado. Este índice correlacionó negativamente con el volumen testicular y positivamente con los niveles séricos de FSH en la adultez. Si bien la apoptosis o muerte celular programada es un fenómeno fisiológico normal del epitelio germinal testicular y alteraciones en la misma podría tener implicancias en la fertilidad futura, el análisis del semen fue similar en ambos grupos estudiados. Esto sugiere que la fertilidad estaría preservada.

A su vez, en una revisión Ong C y col.¹² concluye que el tratamiento hormonal puede desencadenar mitosis prepuberal de los espermatozoides primarios y que trabajos futuros deberían determinar el rol del tratamiento hormonal en el desarrollo del epitelio germinal.

Paralelamente, un grupo de autores proponen tratamiento hormonal con GnRH como terapia coadyuvante a la orquidopexia temprana, para mejorar el pronóstico de fertilidad⁴⁸⁻⁵⁰.

No obstante, la información disponible sobre los efectos beneficiosos del tratamiento coadyuvante con GnRH es escasa.

3. Tratamiento quirúrgico riesgos y beneficios

El tratamiento quirúrgico u orquidopexia es actualmente un procedimiento seguro con riesgos mínimos para la salud del paciente debido a los avances tecnológicos quirúrgicos y de los procedimientos anestésicos. Como se verá más adelante constituye actualmente el tratamiento de elección en los países mas desarrollados.

Existen diferentes abordajes según se palpen o no los testículos: Testículo no descendido palpable, Testículo no palpable unilateral, Testículo no palpable bilateral.

Testículo no descendido palpable

Se realiza generalmente abordaje inguinal y orquidopexia primaria.

Testículo no palpable unilateral

Se realiza exploración laparoscópica, es de utilidad diagnóstica y terapéutica. De acuerdo a los hallazgos intraoperatorios durante la laparoscopia el cirujano determinará la conducta a seguir. Hay que evaluar: presencia de testículo, así como su tamaño y características anatómicas, evaluar el pedículo espermático, el conducto deferente y su pedículo vascular, presencia del conducto peritoneovaginal permeable, exploración contra lateral, evaluación de anomalías asociadas como fusión esplenogonadal u otras rarezas asociadas a la patología que se investiga.

Si los vasos espermáticos, pedículo vascular principal de testículo, terminan en un fondo ciego y no se unen con el conducto deferente se determinará la ausencia de testículo y se dará por concluida la cirugía.

Si los vasos espermáticos junto al conducto deferente se introducen en el conducto inguinal y no existe permeabilidad del conducto peritoneovaginal el cirujano, con estos hallazgos laparoscópicos y la ausencia de palpación testicular inguinal, realizará el diagnóstico de atrofia testicular intrainguinal y mediante una pequeña incisión inguinal procederá a ubicar y reseca los restos espermáticos y testiculares atróficos para prevenir el riesgo de malignización de estos elementos en el futuro. Si existiera una hernia inguinal se resolverá en este tiempo quirúrgico.

Existe un tema de controversia con respecto a la fijación del testículo ortotópico cuando el cirujano determina la ausencia o extrema atrofia del testículo explorado. La posibilidad que la desaparición testicular se haya producido por una torsión testicular intrauterina es alta y motiva la disyuntiva de fijar el testículo contralateral.

Otro hallazgo posible es la presencia de un testículo intaabdómnico, si bien desde la definición estricta anatómica el testículo estará retroperitoneal pero será visualizado desde la cavidad abdominal a través del peritoneo parietal posterior. En este momento el cirujano determinará la conducta a seguir. Si el testículo es muy hipoplásico puede indicar la resección del mismo por vía laparoscópica, situación poco habitual en nuestro medio. Si la movilidad testicular y la cercanía al orificio inguinal profundo son adecuadas el cirujano puede decidir realizar una orquidopexia primaria en el mismo acto quirúrgico sea por vía laparoscópica o mediante inguinotomía. Pero si el testículo presenta un tamaño adecuado pero no se puede efectuar un descenso primario por la altura testicular se procederá a realizar lo

que se denomina primer tiempo de Fowler-Stephens. El procedimiento consiste en identificar y seccionar el pedículo vascular espermático. El control vascular debe ser realizado con elementos adecuados para evitar el daño de estructuras nobles. El principio terapéutico de esta cirugía es forzar la vascularización del testículo por sus pedículos vasculares accesorios, fundamentalmente el deferencial. Luego de seis meses, tiempo estimado para lograr la adecuada neovascularización, se efectúa el segundo tiempo de la cirugía, también mediante un abordaje laparoscópico, realizando el descenso del testículo, previa evaluación de su vitalidad, utilizando un colgajo peritoneal que incluye el conducto deferente con el correspondiente pedículo vascular.

Es importante explicar claramente estas posibilidades diagnósticas y terapéuticas a la familia en el preoperatorio. La posibilidad que un paciente con un testículo no palpable mantenga esta situación en el postoperatorio y de manera definitiva es una situación que la familia debe conocer y aceptar. Si bien hay situaciones clínicas como la palpación del testículo palpable de mayor tamaño, denominado vicariante, o la palpación de rudimentos en el canal inguinal (ambas situaciones hacen sospechar la presencia de un solo testículo), el cirujano no tiene datos totalmente objetivos sobre cuáles serán los hallazgos intraoperatorios.

Testículo no palpable bilateral

Como se describe en el apartado sobre criptorquidia congénita, siempre debe realizarse cariotipo y determinación sérica de testosterona, 17OH-progesterona, AMH e inhibina B, eventual prueba de estímulo de secreción de testosterona post hCG, para valorar presencia o no de tejido testicular. Si se sospecha o confirma presencia de testículo debe realizarse exploración laparoscópica. En general se trata de realizar la orquidopexia de un testículo por vez. En caso de que haya complicaciones post quirúrgicas se trata de preservar la función hormonal del testículo no operado¹⁹.

La biopsia testicular no está indicada dado que los beneficios no son claros teniendo en cuenta que podemos disminuir aun más la masa testicular funcional⁵¹. Las complicaciones quirúrgicas inmediatas como hematomas e infecciones son poco frecuentes. El éxito de una cirugía se evalúa por el porcentaje de testículos que permanecen en la bolsa escrotal y no se atrofian durante el seguimiento de al menos un año post quirúrgico. En un análisis de 64 artículos donde se incluyeron 8425 testículos no descendidos, el éxito quirúrgico se evaluó en un 74% para los testículos abdominales y 92% para los que se ubicaban

por encima del orificio inguinal externo⁵². La recidiva de la criptorquidea puede ocurrir por una falta de una correcta disección del saco herniario⁵³.

4. Edad óptima para el tratamiento

La edad óptima para la corrección de la criptorquidia todavía no ha sido establecida. Sin embargo, para preservar la fertilidad futura y disminuir la incidencia de cáncer, numerosos estudios avalan la corrección temprana de la misma. Basado en estudios que demuestran cambios histopatológicos (disminución de la cantidad de células germinales por túbulo) y hormonales (disminución de los niveles séricos de inhibina B y testosterona), actualmente es aceptado en forma consensuada realizar la corrección antes de los 2 años de edad⁵⁴. El deterioro de las células germinales en el testículo no descendido se incrementa con el tiempo, siendo franco hacia los 18 meses de vida^{12,17}.

En un estudio⁵⁵ donde se incluyeron pacientes adultos con antecedentes de orquidopexia unilateral (n:106) (Edad Cronológica de la orquidopexia $X 7.3 \pm 3.7$ años) se encontró una correlación inversa entre los niveles séricos de testosterona y la edad en la que se realizó la orquidopexia. A su vez, los niveles de testosterona sérica correlacionaron positivamente con la densidad, motilidad y morfología espermática en estos pacientes. Si bien los niveles de testosterona total y libre no difirieron de los controles normales (n=52), estos hallazgos sugieren que los pacientes en los que se realizó la orquidopexia a edades más tardías tendrían un déficit subclínico de testosterona, esto a su vez condicionaría un deterioro de la función del túbulo-intersticio.

Coincidentemente, Coughlin y col mostraron en 84 varones adultos con antecedentes de criptorquidia unilateral que habían sido operados antes de los 2 años de edad tenían niveles séricos de inhibina B significativamente más altos, sugiriendo una mejor preservación del pool de células de Sertoli⁵⁶.

La calidad del espermograma en función de la edad de la orquidopexia ha sido reportada en pocos estudios. En la criptorquidia bilateral operada entre los 10 meses y 4 años tuvieron espermograma normal el 76% (r50-93%) comparado con el 26% (r 9-51% que tuvieron cirugía entre los 4-14 años. Estos cambios no fueron tan notorios en la criptorquidia unilateral).

También se ha descrito que en el seguimiento a largo plazo de 15 pacientes con criptorquidia bilateral tratados a diferentes edades, Engeller D y col.⁵⁷ mostró que la fertilidad se correlacionó positivamente con el número de espermatozoides en la biopsia y negativamente con la edad de la orquidopexia.

Sin embargo no existe todavía información disponible sobre fertilidad en pacientes operados a temprana edad: 1-2años⁴.

El grupo Nordico de investigación en criptorquidia, basándose en que el descenso espontáneo no es esperable luego de los primeros 6 meses de vida, y en la correlación existente entre la actividad espermática y el volumen testicular, propone orquidopexia entre los 6 meses y 1 año de edad cronológica. En el trabajo compararon el volumen testicular ecográfico a la edad cronológica 0-3 semanas, 6 meses y luego de la cirugía en pacientes con criptorquidia unilateral que fueron randomizados para realizarse la orquidopexia a los 9 meses (n:72) y a los 3 años (n:83).

En el grupo en que se realizó orquidopexia temprana el testículo presento crecimiento compensatorio durante el periodo de seguimiento hasta los 4 años. Esto no se observo en el grupo operado más tardíamente. Además, se evidencio un incremento significativo de la relación entre el volumen del testículo descendido y el escrotal contralateral durante el seguimiento, de 0.68 a 0.81 $p < 0.001$, mientras que en el otro grupo esta relación disminuyo en el mismo periodo de tiempo de 0.68 a 0.56 $p < 0.01$. Estos resultados sugieren que el tratamiento precoz tendría un efecto beneficioso en el crecimiento testicular. Se ha propuesto entonces que el tratamiento precoz podría mejorar la fertilidad de estos pacientes.

Si bien con el tratamiento quirúrgico se han reportado complicaciones (injuria del conducto deferente y vasos testiculares) las tasas de complicaciones y reascenso testicular no son mas altas en niños operados a una edad menor a 2 años⁵⁹⁻⁶¹.

Sin embargo, también se ha postulado que la presencia de criptorquidia podría ser consecuencia de una alteración en la organogenesis testicular en la vida fetal. Estos pacientes quizás ya tengan un daño testicular previo, independiente de la edad en que se realiza la cirugía^{54,60-61}.

Si bien podría ser importante la edad en que se corrige la criptorquidia para prevenir el desarrollo de ca testicular, hasta el momento no hay evidencias que la resolución de la criptorquidia antes de los 2 años disminuya aun más los riesgos de desarrollar cáncer testicular³⁸.

CONCLUSION

La criptorquidia es un desorden común y esta asociada a morbilidad futura a pesar del tratamiento. Puede reflejar una enfermedad endocrina subyacente o un desorden genético, una anomalía en el desarrollo de la línea media o la región caudal del cuerpo

Sin embargo, en la mayoría de los casos no es

posible establecer su causa. La mayor prevalencia en ciertas poblaciones y áreas geográficas sugiere factores genéticos y ambientales en su etiopatogenia

Otras alteraciones relacionadas como hipospadias, alteraciones en la calidad del semen y desarrollo de cáncer comparten iguales factores de riesgo, lo que sugiere una alteración del desarrollo prenatal del testículo como una causa común en estos trastornos.

Es importante que los pediatras, cirujanos y médicos en general incorporen el concepto de que la criptorquidia es frecuentemente una expresión de disfunción testicular y que realicen una interconsulta con el especialista.

El estudio de la función testicular de la prepubertad ha avanzado recientemente merced a la incorporación de las mediciones en suero de marcadores de la función de las células de Sertoli (AMH y Inhibina B en suero), además de las tradicionales gonadotropinas y hormonas sexuales esteroideas. Más aún, el estudio se facilita en el primer trimestre de la vida por la activación postnatal fisiológica del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (minipubertad). La ecografía testicular además permite estimar el tamaño testicular y alteraciones en la ecogenicidad interna del testículo. (Figura 3)

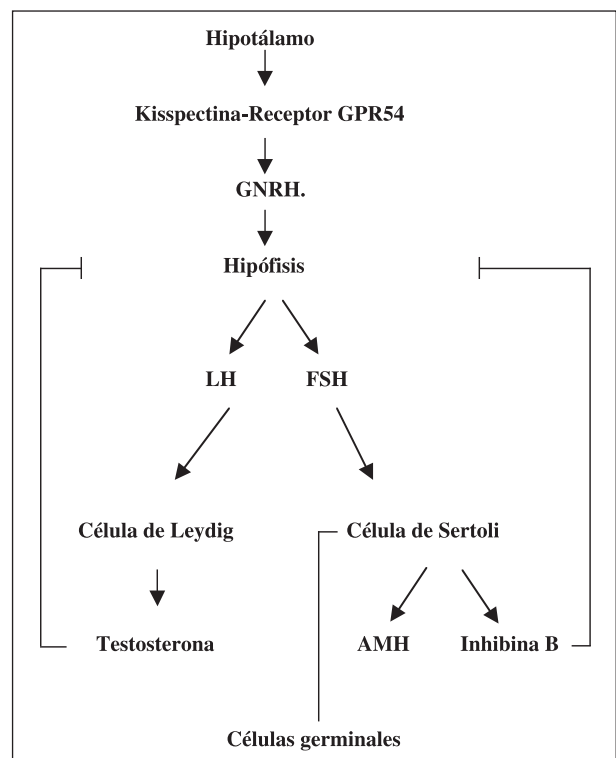


Figura 3: Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

Los endocrinólogos pediatras mediante un interrogatorio dirigido sobre los antecedentes hereditarios (hipogonadismo, amenorrea, etc.) y per-

sonales (presencia de testículo al nacimiento, desarrollo madurativo, síndromes genéticos, dolor testicular agudo, etc.), y el examen físico determinarán la conducta a seguir (estudios adicionales) y deberán controlar al paciente al menos a los 6 y 12 meses después de la cirugía y en la pubertad.

Sería de suma importancia incorporar en la historia clínica neonatal así como en la documentación sobre los controles neonatales y pediátricos que poseen los padres (libreta sanitaria) la descripción de la localización testicular a fin de instituir una terapéutica precoz y además obtener información sobre la tasa de criptorquidia adquirida en nuestra población.

REFERENCIAS

1. Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, et al. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev* 2008;29:560-80.
2. Gordon W. The use of hormone therapy in cryptorchidism. *Ann Surg* 1941;113:1104-1105.
3. Cone RE. The surgical management of cryptorchidism. *Ann Surg*.1944;119:591-594.
4. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, et al. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr* 2007;96:611-6.
5. Yong EX, Huynh J, Farmer P, et al. Calcitonin gene-related peptide stimulates mitosis in the tip of the rat gubernaculum in Vitro and provides the chemostatic signals to control gubernaculum migration during testicular descent. *J Pediatr Surg* 2008;43:1533-9.
6. Ivell R, Hartung S. The molecular basis of cryptorchidism. *Mol Hum Reprod* 2003;9:175-81.
7. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3122-3127.
8. Young J, Chanson P, Salenave S, Noël M, Brailly S, O'Flaherty M, Schaison G, Rey R. Testicular anti-mullerian hormone secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:724.
9. Lewis K, Lee P. Endocrinology of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16:5-9.
10. Hadziselimovic F, Emmons LR, Buser MW. A diminished post-natal surge of Ad spermatogonia in cryptorchid infants is additional evidence for hypogonadotropic hypogonadism. *Swiss Med Wkly* 2004;134:381-84.
11. Zivkovic D, Bica DT, Hadziselimovic F. Relationship between adult dark spermatogonia and secretory capacity of Leydig cells in cryptorchidism. *BJU Int*. 2007;100:1147-9.
12. Ong C, Hasthorpe S, Hutson JM. Germ cell development in the descended and cryptorchid testis and the effects of hormonal manipulation. *Pediatr Surg Int*. 2005;21:240-54.
13. Suomi A-M, Main KM, Kaleva M, Schmidt IM, Chellakooty M, Virtanen HE, Boisen KA, Damgaard IN, Kai CM, Skakkebaek NE, Toppari J. Hormonal Changes in 3-Month-Old Cryptorchid boys. *J Clin Endocrinol and Metab* 2006;91:953-958.
14. Pierik FH, Daddens 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.
15. Lee PA, Coughlin MT. Fertility alter bilateral criptorchidism. Evaluation by paternity, hormonal and semen data. *Horm Res* 2001;55:28-32.
16. Lee PA, Coughlin MT. The single testis: paternity after presentation as unilateral cryptorchidism. *J Urol* 2002;168:1680-2.
17. Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1,335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. *Horm Res* 2001;55:21-27.
18. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1835-1841.
19. Akre O, Pettersson A, Richiardi L. Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: a meta analysis. *Int J Cancer* 2009 124:687-9.
20. Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol* 2007 178:1440-1446.
21. Thorup J, Haugen S, Kollin C, et al. Surgical treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:631-7.
22. Comité Nacional de Endocrinología: Recomendaciones para el diagnóstico de criptorquidea. *Arch. Argent. Pediatr* 2001;99:372-374.
23. Ferlin A, Zuccarello D, Zuccarello B, et al. Genetic alterations associated with cryptorchidism *JAMA*,2008 Nov 1;300 (19):2271-6.
24. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-8.
25. Welsh M, Saunders PTK, Fiskem M, Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism *J Clin Invest* 2008; 118:1479-90.
26. Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev* 2008;29:560-80.
27. Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Hum Reprod Update* 2008; 14:49-58.
28. Barthold JS, González R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol*. 2003;170:2396-401.
29. Donaldson KM, Tong SY, Hutson JM. Prevalence of late orchiopexy is consistent with some undescended testes being acquired. *Indian J Pediatr* 1996;63:725-9.
30. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, et al. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr* 2007;96:611-6.
31. Hack WW, van der Voort-Doedens LM, Sijstermans K, et al. Reduction in the number of orchidopexies for cryptorchidism after recognition of acquired undescended testis and implementation of expectative policy. *Acta Paediatr* 2007;96:915-8.
32. Cahit Tanyel F. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl*. 2009 32:88.
33. Bonney T, Hutson J, Southwell B, et al. Update on congenital versus acquired undescended testes: incidence, diagnosis and management. *Ann J Surg* 2008;78:1010-3.
34. Hack WW, Sijstermans K, van Dijk J, et al. Prevalence of acquired undescended testis in 6-year, 9-year and 13-year-old Dutch schoolboys. *Arch Dis Child* 2007;92:17-20.
35. Tackett LD, Patel SR, Caldamone AA. A history of cryptorchidism: Lessons from the eighteenth century. *Pediatr Urol*. 2007;3:426-32.
36. Thorsson A, Christiansen P, Ritzen M. Efficacy and safety of hormonal treatment of cryptorchidism: current state of the art. *Acta Paediatr* 2007;96:628-630.
37. Gapany C, Frey P, Cachat F, et al. Management of cryptorchidism in children: Guidelines. *Swiss Med WKLY* 2008;138:492-498.
38. Pyörälä S, Huttunen NP, Uhari M. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2795-2799.
39. Henna MR, Del Nero RG, Sampaio CZ, et al. Hormonal cryptorchidism therapy: systematic review with metanalysis of randomized clinical trials. *Pediatr Surg Int* 2004;20:357-9.
40. Gotlieb S, Chemes H, Bergada C, et al. Rev R. Criptorquidia en la infancia y la adolescencia, *Rev Hosp Niños Buenos Aires* 1994;157:115-21.
41. Assmus M, Svechnikov K, von Euler M, et al. Single subcutaneous administration of chorionic gonadotropin to rats induces a rapid and transient increase in testicular expression of pro-inflammatory cytokines. *Pediatr Res* 2005;57:896-901.
42. Hjertkvist M, Bergh A, Damber JE. HCG treatment increases intratesticular pressure in the abdominal testis of unilaterally cryptorchid rats. *J Androl* 1988;9:116-20.
43. Bergh A, Damber JE, Hjertkvist M. Human chorionic gonadotropin-induced testicular inflammation may be related to increased sensitivity to interleukin-1. *Int J Androl* 1996;19:229-236.

44. León MD, Chiauzzi VA, Calvo JC, et al. Acute hCG administration induces seminiferous tubule damage in the adult rat. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam* 1987;37:277-88.
45. Hjertkvist M, Läckgren G, Plöen L, et al. Does hCG treatment induce inflammation like changes in undescended testes in boys? *J Pediatr Surg* 1993;28:254-8.
46. 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.
47. 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.
48. Huff DS, Snyder HM 3rd, Rusnack SL, et al. Hormonal therapy for subfertility of cryptorchidism. *Horm Res* 2001;55:38-40.
49. Schwentner C, Oswald J, Kreczy A, et al. Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery may improve the fertility index in undescended testes: a prospective randomized trial. *J Urol* 2005;173:974-7.
50. Zivkovic D, Bica DB, Hadziselimovic F. Effects of hormonal treatment on the contralateral descended testis in unilateral cryptorchidism. *J Pediatric Urology* 2006;2:468-72.
51. Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:638-43.
52. Docimo SG, Moore RG, Adams J, et al. Laparoscopic orchiopepy for the high palpable undescended testis: preliminary experience. *J Urol* 1995;154:1513-5.
53. Ziylan O, Oktar T, Korgali E, et al. Failed orchiopepy. *Urol Int* 2004;73:313-5.
54. Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet* 2001;358:1156-7.
55. Lee PA, Coughlin MT. Leydig cell function after cryptorchidism: evidence of the beneficial result of early surgery. *J Urol* 2002;167:1824-7.
56. Coughlin MT, Bellinger MF, Lee PA. Age at unilateral orchiopepy: effect on hormone levels and sperm count in adulthood. *J Urol* 1999;162:986-8.
57. Engeler DS, Hösli PO, John H, et al. Early orchiopepy: prepubertal intratubular germ cell neoplasia and fertility outcome. *Urology* 2000;56:144-8.
58. Kollin C, Karpe B, Hesser U, et al. Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchiopepy at age 9 months or 3 years. *J Urol* 2007;178:1589-93.
59. Moul L W, Belman AB. A review of surgical treatment of undescended testes with emphasis on anatomical position. *J Urol* 1988;140:125-8.
60. Kogan SJ, Houman BZ, Reda EF, et al. Orchidopexy of the high undescended testis by division of the spermatic vessels: a critical review of 38 selected transactions. *J Urol* 1989; 141: 1416-9.
61. Wilson Storey D, McGenety K, Dickson JA, et al. Orchidopexy: the younger the better? *J R Coll Surg Edinb* 1990;35:362-4.