

CRIPTORQUIDIA

Implicações Clínicas

ESTEVÃO-LIMA, A. PIMENTA

Unidade de Andrologia. Serviço de Urologia. Hospital Geral de Santo António. Porto.

RESUMO

Este artigo faz uma breve revisão da literatura sobre a migração testicular e as implicações clínicas da criptorquidia. A descida testicular é um mecanismo complexo mediado por factores endócrinos e mecânicos. Existem evidências, que este mecanismo ocorre em duas fases morfológica e hormonalmente distintas. A *migração trans-abdominal* ocorre entre a 8ª e a 15ª semana de gestação enquanto a fase da migração inguinoescrotal ocorre entre a 28ª e a 35ª semana de gestação. A primeira é controlada pelo factor inibidor mulleriano (MIF), embora ainda seja controversa. A segunda fase é androgénico-dependente e mediada pelo nervo genitofemoral que liberta o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). O criptorquidismo pode assim resultar de muitos factores. A terapêutica com hCG, parece ser útil no diagnóstico diferencial com testículos retrácteis. A demonstração de alterações patológicas após o 1º ano de idade, tem orientado a correcção cirúrgica para idades muito precoces, mas o benefício clínico desta atitude necessita de um período de observação durante muitos anos.

SUMMARY

Cryptorchidism - Management Implications

This paper briefly reviews the literature on testicular descent and management implications for cryptorchidism. At present, we believe that descent of the testes in humans is a complex event mediated by both hormonal and mechanical factors. There is now good evidence that testicular descent occurs in two morphologic and hormonally distinct phases. Relative "transabdominal migration", which occurs in the 8th and 15th week of gestation, and "inguinoscrotal" migration, which occurs in the 28th and 35th week of gestation. The first phase is controlled by the Mullerian inhibiting factor (MIF), although this remains controversial. The second phase is androgen - dependent and mediated through the release nerve of the neuropeptide calcitonin gene-related peptide from the genitofemoral. Cryptorchidism can therefore result when any one or more of the involved factors malfunction. The therapeutic use of hCG has, however, been disappointing, and its role is confined to helping to distinguish the undescended testis. The demonstration of the pathological changes after one year of age has recently dictated much earlier surgical correction, but long-term follow-up is needed to prove the clinical benefit of this practice.

INTRODUÇÃO

O criptorquidismo representa um dos distúrbios congénitos, mais frequentes, da criança. Afecta todas as raças e tem uma incidência constante nas diferentes áreas geográficas.

A descida testicular não é um mecanismo simples, numa só fase mas, pelo contrário, um processo complexo influenciado por factores mecânicos e hormonais. O resultado deste processo complexo, é a localização

pós-natal dos testículos na bolsa escrotal.

MIGRAÇÃO TESTICULAR

As gónadas aparecem como um par de cristas longitudinais, as cristas genitais. As células germinativas aparecem nesta fase precoce de desenvolvimento e localizam-se, inicialmente, na parede do saco vitelino junto da inserção da alantóide. Estas células germinativas migram por movimento amebóide ao longo do mesentério dorsal

do intestino posterior, rumo às cristas genitais, nas quais penetram durante a 6ª semana. Durante a 7ª semana verifica-se a diferenciação dos testículos fetais sob a influência de uma proteína - SRY protein, segregada sob a regulação de um gene do braço curto do cromossoma Y. Na 8ª semana, o testículo começa a segregar testosterona e o Factor Inibição Mulleriana (MIF)¹.

Após o início da diferenciação sexual (7ª - 8ª semana), os testículos deslocam-se para o futuro canal inguinal. As gónadas estão ligadas superiormente pelo ligamento suspensor e inferiormente pelo gubernaculum. Nos homens o ligamento suspensor regride enquanto o gubernaculum alonga-se, especialmente, na sua extremidade distal². Entre a 8ª e a 15ª semana dá-se o desenvolvimento dos genitais externos induzidos pela diidrotestosterona (DHT)^{1,3}.

O processo da descida testicular fica relativamente adormecido entre a 12ª e a 25ª semana. Na 25ª semana a extremidade distal do gubernaculum começa a ultrapassar a parede inguinal e migra através da região púbica para o escroto⁴. Esta fase, de migração do gubernaculum e dos testículos, está completa pela 35ª semana.

Evidências experimentais demonstram a existência de duas fases distintas no processo da descida testicular (Figura 1). A primeira fase (entre a 8ª-15ª semana) corresponde ao alargamento do gubernaculum e regressão do ligamento suspensor. A segunda fase (entre a 28ª-35ª semana) corresponde à descida do testículo e gubernaculum, desde a região inguinal até o escroto (Figura 1)^{3,4,5}.

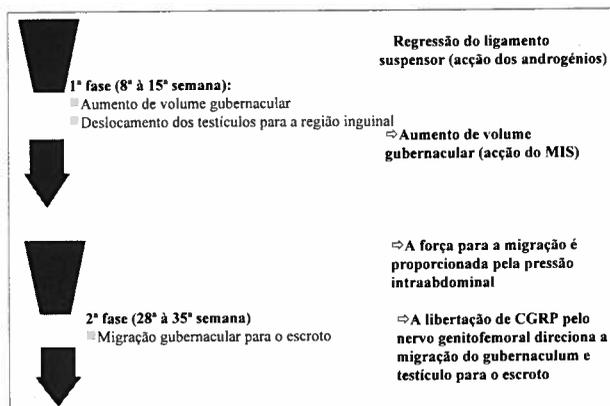


Fig. 1

No mecanismo de descida testicular acredita-se que estejam envolvidos factores genéticos, mecânicos, endócrinos e paracrínicos. No entanto, os factores endócrinos parecem ter um papel major na promoção da descida. Existe ainda muita controvérsia sobre as hormonas envolvidas neste processo.

Na 1ª fase, os androgénios são responsáveis pela regressão do ligamento suspensor, que facilita, mas não são essenciais para a descida testicular⁶. A testosterona é sintetizada pelas células de Leydig fetais, regulada pela hCG materna, induzindo o ducto de Wolf a formar o epidídimo e o canal deferente.

O alargamento do gubernaculum é controlado por uma hormona não androgénica, o Factor Inibidor Mulleriano (MIF). O MIF é uma glicoproteína da família do factor transformador do crescimento beta (TGF-beta), produzida pelas células de Sertoli, a qual induz a regressão dos ductos Mullerianos.

A migração do gubernaculum e dos testículos, desde o canal inguinal para o escroto, é controlada pelos androgénios, estando completamente ausentes nos síndromes de insensibilidade aos androgénios ou deficiência em gonadotrofinas³.

O mecanismo de controle da migração do gubernaculum permanece incerto, mas existe, actualmente, uma grande evidência de que o nervo genitofemoral é um factor importante. O gubernaculum é enervado pelo nervo genitofemoral⁷. Estudos recentes, realizados em ratos, sugerem que o nervo genitofemoral é modificado pela exposição aos androgénios para se tornar sexualmente dismórfico⁸. O nervo genitofemoral no homem produz um neuro-transmissor específico, conhecido como o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), o qual parece ter um grande papel na migração do gubernaculum. O gubernaculum contém receptores para o CGRP e, em cultura, tem uma contractilidade rítmica em resposta ao CGRP⁹.

Na fase de migração, a força é proporcionada pela pressão intra-abdominal dentro do processo vaginal¹⁰. A libertação de CGRP pelo nervo genitofemoral orienta a migração do gubernaculum e dos testículos para o escroto.

Estudos recentes, indicam que o factor de crescimento epidérmico (EGF) parece ter um papel na descida testicular¹¹.

TESTÍCULOS NÃO - DESCIDOS

O testículo não - descido é uma das anomalias mais frequentes na criança. Scorer e Farrington (1971), estabeleceram que em 1500 recém-nascidos de termo examinados à nascença, 3,4% tinham testículos não descidos, assim como 30 % de 142 prematuros¹². No entanto, nos prematuros o crescimento e ganho de peso, favorecem normalmente a descida dos testículos para a bolsa escrotal. A incidência no 1º ano de vida, situa-se entre 0,8% e 1,5% (Scorer e Farrington, 1971; Cryptorchidism study group, 1992)¹². A maioria dos testículos que desce no

primeiro ano de vida, fazem-no no primeiro trimestre após o nascimento. A razão para este fenómeno explica-se pelos elevados níveis de testosterona existente neste período da vida. Essa elevação cai, posteriormente, para níveis pre-pubertários.

A palpação dos testículos é muito fácil de se realizar após o nascimento, quando o reflexo cremastérico ainda está ausente. Este reflexo é muito activo entre os 2 e 7 anos de idade, do que resulta uma alta incidência de testículos não-descidos^{12,13}.

Existem referências a estudos nos quais a incidência foi de 10%¹³. Este facto não parece possível, pois ela permanece relativamente constante desde o primeiro ano de vida até à idade adulta.

ETIOLOGIA

Uma causa única, comum, não é conhecida, sendo provavelmente multifactorial. Muitos dos testículos não-descidos estão localizados na região inguinal, sendo a fase da migração inguino-escrotal a mais afectada. Os testículos intra-abdominais são, relativamente, pouco frequentes. As formas comuns de testículos não-descidos são anormalias da migração gubernacular, a qual pode ser secundária a defeitos do mecanismo migratório ou à insuficiência do nervo genitofemoral em libertar quantidades adequadas do péptido relacionado com o gene da calcitonina. Os defeitos do nervo, por sua vez, podem ser causados pela deficiência de androgénios durante o 2º e 3º trimestre. A deficiência transitória de testosterona durante este período de tempo pode ser secundária a um déficite na produção placentária de gonadotrofina coriônica ou a anormalia do eixo hipotálamo-hipofise-testículo.

ASPECTOS CLÍNICOS

A presença de um testículo retráctil é o principal factor que conduz ao diagnóstico errado de testículo não-descido. A retracção dos testículos parece ser um mecanismo de protecção. Durante o exame físico, a colocação do testículo, com a tracção manual, na bolsa escrotal é considerado retráctil. Deve-se fazer uma segunda visita ao médico, se a primeira tentativa falhar. Se a segunda tentativa falhar, então, pode-se considerar a terapêutica hormonal como teste diagnóstico¹.

Na literatura tem havido referências a testículos ascendentes, mas sem provas inequívocas ou uma explicação científica para esses casos^{14,15}.

O diagnóstico de anorquidia bilateral deve ser considerado na presença de testículos não palpáveis bilaterais. A identificação de gónadas

abdominais é essencial na avaliação de crianças com virilização e testículos não palpáveis. O doseamento de gonadotrofinas é útil, mas muitas vezes não diagnóstica. Assim o método primário de avaliação de crianças pré-puberes tem sido a determinação da resposta da testosterona sérica à administração de β HCG.

A possibilidade de detectar uma hormona circulante produzida pelos testículos pré-pubertários, pode excluir a necessidade de testes provocativos. O MIF é uma hormona que promove a involução dos ductos mullerianos. A ausência de MIF nos embriões femininos é necessária para a diferenciação dos ductos mullerianos no útero, trompas e parte superior da vagina. Nos homens a produção de MIF inicia-se na fase de diferenciação sexual (8ª semana). A produção de MIF é máxima durante o período de regressão dos ductos mullerianos, diminuindo posteriormente no terceiro trimestre sendo no entanto ainda alta no nascimento. A secreção de MIF é detectável em crianças desde o nascimento até há puberdade, quando as concentrações diminuem. Nas crianças do sexo feminino as concentrações de MIF são negligenciáveis até à puberdade, sendo posteriormente produzido pelas células da granulosa. Assim após a puberdade as concentrações séricas de MIF são similares em ambos os sexos.

O nível sérico de MIF pode ser usado para determinar o estado testicular em crianças pré-puberes com gónadas não palpáveis assim diferenciando anorquidia de criptorquidia bilateral e servir como medida da integridade testicular em crianças com anomalias intersexuais (Figuras 2,3)¹⁶.

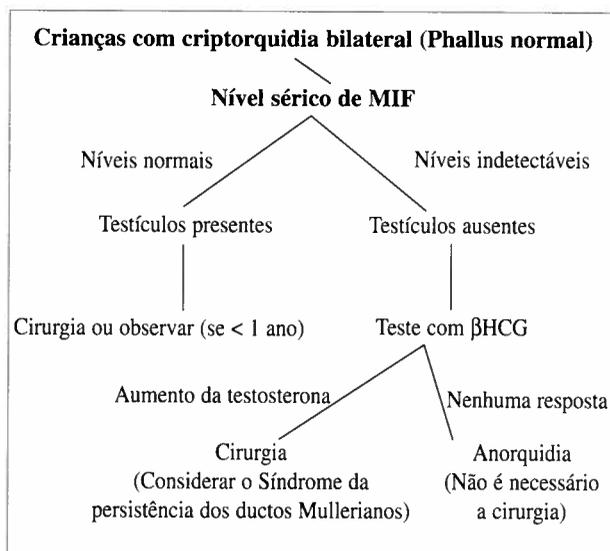


Fig. 2 - Adaptado de Mary M. Lee, et al: Measurements of serum mullerian inhibiting substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads. *New England J Med* 1997; 336: 1485

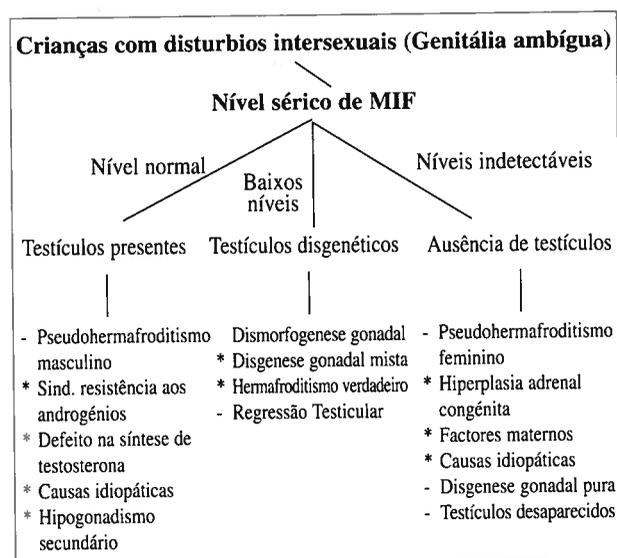


Figura 3 - Adaptado de Mary M. Lee, et al: Measurements of serum mullerian inhibiting substance in the evaluation of children with non-palpable gonads. *New England J Med* 1997; 336: 1485

IMAGIOLOGIA

A ultrasonografia pode ser útil na localização de testículos inguinais, no entanto, pode não detectar os intra-abdominais. A ressonância magnética nuclear e a Tomografia Axial Computorizada podem localizar os testículos impalpáveis, mas a sua realização é difícil nas crianças. A angiografia e a venografia testiculares, hoje em dia não têm qualquer indicação.

A laparoscopia é o melhor meio de diagnóstico de testículos não-palpáveis¹⁷.

HISTOLOGIA

Aparecem as alterações histológicas nos testículos no 1º ano de idade. Inclui, pequenas alterações dos tubulos seminíferos, com diminuição da população espermatogónia e fibrose peritubular. Existem dados contraditórios sobre a existência de alterações das células de Leydig.

Estas observações sugerem que a colocação dos testículos no escroto antes das alterações histológicas pode prevenir a futura infertilidade no adulto. No entanto ainda não existe evidência laboratorial que suporte esta hipótese¹⁸. Além disso, algumas alterações histológicas podem ocorrer na gónada contralateral em pacientes com criptorquidia unilateral. Este facto levanta a hipótese, segundo alguns autores, do defeito ser hereditário (genético) primário.

COMPLICAÇÕES

Neoplasia

Existe uma forte correlação entre testículos não descidos e neoplasia (35 a 40 vezes maior probabilidade de degeneração maligna)¹. Aproximadamente 10% dos tumores aparecem em testículos não-descidos, sendo certo que os testículos abdominais têm um risco quatro vezes maior de degenerescência maligna. Verifica-se que 15% dos tumores ocorrem no testículo contralateral, que desceu normalmente; 50% dos tumores bilaterais ocorrem em homens com uma história de testículo não-descido unilateral ou bilateral.

A prevalência de carcinoma in situ tem sido em alguns estudos de 1,7% em pacientes com criptorquidismo. Alguns autores recomendam que todos os pacientes entre os 18 e 20 anos de idade com história de criptorquidismo, corrigido ou não, devem ser submetidos a biópsia testicular aberta^{19,20}. Se na biópsia não aparecer carcinoma in situ, o risco de desenvolver no futuro, o carcinoma é muito baixo. No caso de carcinoma in situ a gónada poderá ser removida ou submetida a Radioterapia, na dose de 2 Gy por sessão no total de 16 a 18 Gy.

Os seminomas são os tumores mais frequentemente associados a testículos não-descidos. Na associação entre distúrbios intersexos e testículo não-descido o gonadoblastoma é o tumor mais frequente (delecção de parte do braço longo do cromossoma Y).

A colocação do testículo não-descido no escroto (orquidopexia) não altera o seu potencial maligno, mas, entretanto, facilita o exame, a palpação bimanual e o diagnóstico da neoplasia.

Infertilidade

A infertilidade tem sido considerada a principal complicação associada com a criptorquidia. Os testículos não descidos, têm grande probabilidade de degenerescência dos tubulos seminíferos, como já foi referido anteriormente.

Existem alguns trabalhos, referindo que o uso de GnRH após uma orquidopexia induz um aumento das células germinativas pela indução da passagem dos gonócitos a espermatogónias fetais. Isto poderá aumentar as possibilidades de fertilidade no adulto²¹.

Torção e hérnia

TRATAMENTO

As duas principais indicações para o tratamento da criptorquidia é o aumento da incidência de infertilidade e cancro testicular. O efeito do criptorquidismo sobre o desenvolvimento testicular tem sido extensamente investigado. Como já foi referido aparecem alterações histológicas no 1º ano de vida. A idade do tratamento e localização primária do testículo parece correlacionar-se

com o futuro volume testicular. Consequentemente o momento apropriado para a orquidopexia é de grande interesse. Presentemente existe muitos autores a defender a cirurgia entre os 12 e os 18 meses de idade, porque durante o 1º ano poderá existir descida espontânea^{1,22,23,24}. No entanto está por provar que a orquidopexia precoce possa prevenir a infertilidade associada com a criptorquidia^{24,25}. Além disso nas idades precoces existe o risco aumentado de agressão cirúrgica, podendo não ser essencial o tratamento nos primeiros dois anos. De acordo com alguns autores a cirurgia poderá ser feita até aos 4 a 6 anos de idade^{26,27}.

Uma questão fundamental permanece no entanto por resolver. Qual o melhor procedimento: Terapêutica hormonal, orquidopexia cirúrgica, ou uma combinação de ambas. Desde a introdução da β HCG em 1931 por Schapiro, existe um constante debate sobre o uso da estimulação hormonal para o diagnóstico e tratamento da criptorquidia. O benefício teórico da estimulação com β HCG ou GnRH, inclui um aumento da localização dos testículos não palpáveis, tornando-os palpáveis, por um provável aumento do tamanho testicular. Aparentemente, a terapêutica hormonal induz a migração com maior sucesso no criptorquidia bilateral que na unilateral por estes estarem frequentemente atrofiados e com pouca vascularização.

A eficácia da β HCG na promoção da descida testicular varia de 6 a 50% na literatura. As dificuldades na interpretação destes estudos incluem a definição de criptorquidia, inclusão de testículos retracteis, inclusão de diferentes idades e a diversidade de posições testiculares antes do tratamento. A eficácia da β HCG ou GnRH previamente descrita em algumas séries com alta taxa de sucesso, incluem um grande número de pacientes com testículos retracteis. Existem dados na literatura que sugerem que os testículos retracteis tratados com terapêutica hormonal quase sempre descem. Assim, a β HCG ou a GnRH poderá ser administrada a todas as crianças com testículos palpáveis mas não descidos, e assim diferenciar entre testículos retracteis e, verdadeiramente, não - descidos^{28,29,30}.

BIBLIOGRAFIA

1. JACOB R: Congenital anomalies of the testis and scrotum. In Walsh, Retik, Vaughan, Wein, et al . Campbell's Urology, 7th ed. Vol.2. Philadelphia, W. B. Saunders, 1998, 2172.
 2. KERSTEN W, MOLENAAR GJ, EMMEN JM, VAN DER SCHOOT P: Bilateral cryptorchidism in a dog with persistent cranial testis suspensory ligaments and inverted gubernacula: report of a case with implications for understanding normal and aberrant testis descent. J. Anat 1996; 189(pt 1): 171-176.
 3. HUTSON JM: Normal and abnormal testicular descent. In

STEPHENS FD, SMITH ED, HUTSON JM: Congenital anomalies of the urinary and genital tracts, 1th, Oxford, ISIS Medical Media, 1996, p 421.
 4. LEVY JB, HUSMANN DA: The hormonal control of testicular descent. J androl 1995 16(6): 459-463.
 5. HEYNS CF, HUTSON JM: Historical review of theories on testicular descent. J Urol 1995; 153(3 pt 1): 754-767.
 6. VAN DER SCHOOT P, ELGER W: Androgen-induced prevention of the outgrowth of cranial gonadal suspensory ligaments in rats. J Androl 1992; 13 (6): 534-542.
 7. TAYAKKONONTA K: The gubernaculum testis and its nerve supply. Aust N Z J Surg 1963; 33:61.
 8. VAN DER SCHOOT P: Disturbed testicular descent in the rat after prenatal exposure to the antiandrogen flutamide. J Reprod Fertil 1992; 96 (2): 483-496.
 9. PARK WH, HUTSON JM: The gubernaculum shows rhythmic contractility and active movement during testicular descent. J Pediatr 1991; 26 (5): 615-617.
 10. M. LEE, P. DONAHOE, B. SILVERMAN, T. HASEGAWA, Y. HASEGAWA, M. GUSTAFSON, Y. CHANG, D. MACLANGHLIN: Measurements of serum Mullerian Inhibiting Substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads. N. Engl J Med 1997; 336:1480-1486
 11. SIOW Y, FALLAT ME: Testicular descent - a proposed interaction between mullerian inhibiting substance and epidermal growth factor. J Urol 1997; 158(2): 613-614.
 12. SCORER, FARRINGTON: Congenital Defomities of He testis and Epididymis. New York: Appleton-Century-Crofts, 1971.
 13- FARRINGTON GH: The position and retractability of the normal testis in childhood, with reference to the diagnosis and treatment of crytorchidism. J Pediatr Surg 1968; 3:53.
 14. BARTHOLD JS, MAHLER HR, SZISZAK TJ, NEWTON BW: Lack of feminization of cremaster nucleus by prenatal flutamide administration in the rat and pig. J Urol 1996; 156 (2 pt 2): 767-771.
 15. RABINOWITZ R, HULBERT WC JR: Late presentation of cryptorchidism: the etiology of testicular re-ascent. J Urol 1997; 157(5): 1892-1894.
 16. M. LEE, P. DONAHOE, B. SILVERMAN, T. HASEGAWA, Y. HASEGAWA, M. GUSTAFSON, Y. CHANG, D. MACLANGHLIN: Measurements of serum Mullerian Inhibiting Substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads. N. Engl J Med 1997; 336:1480-1486.
 17. FROELING FM, SORBER MJ, et al: The nonpalpable testis and the changing role of laparoscopy. Urology 1994; 43: 222.
 18. PENSON, J. LUGG, C. COYNE, F. SADEGHI, A. FREEDMAN, N. GONZALEZ-CADAVID, J. RAJFER: Effect of cryptorchidism on testicular histology in a naturally cryptorchid animal model. J Urol 1997;158:1978-1982.
 19. GIWERCMAN A, BRUUN E, FRIMODT-MOLLERF C, SKAKKEBAEK N: Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. J Urol 1989; 142: 998.
 20. GIWERCMAN A, GRINSTED J, HANSFEN B, et al: Testicular cancer risk in boys with maldescent testis: A cohort study. J Urol 1987; 138: 1214.
 21. F. HADZISELIMOVIC, B. HERZOG: Treatment with a luteinizing hormone - relasing hormone analogue after successful orchipexy markedly improve the chance of fertility later life. J. Urol 1997;158:1193-1195
 22. NAGAR R. HADDAG: Impact of early orchidopexy on tentacular growth. Br. j urol 1997; 80:334-335.
 23. LALA R, MATARAZZO P, CHIABOTTO P, GENNARI F, CORTESE MG, CANAVESE F, DE SANCTIS C: Early hormonal and surgical treatment of cryptorchidism. J Urol 1997; 157(5): 1898-1901.
 24. ELDER: He undescended testis. Hormonal and surgical management. Surg Clin N Amer 1988;68:983.
 25. CHILVERS, DUDLEY, GOUGH, JACKSON, PIKE: Undescend testis: He effect of treatment on subsequent risk of subfertility and

malignancy. J. Ped Surg 1986; 21:691.

26. S. TASKINEN, S. WIKSTROM: Effect of age at operation, location of testis and preoperative

hormonal treatment on testicular growth after cryptorchidism. J. Urol 1997; 158:471-473.

27. S. TASKINEN, O HOVATTA, S. WIKSTROM: Early treatment of cryptorchidism, semen quality and testicular endocrinology. J Urology 1996; 156:82-84.

28. POLASCIK TD, CHAN-TACK KM, JEFFS RD, GEARHART JP: Reappraisal of the of human chorionic gonadotropin in the diagnosis

and treatment of the nonpalpable testis: a 10-year experience. J Urol 1996;156(2 pt 2): 804-806.

29. JOB, CANLORBE, GARAGONI, TOUBLANC: Hormonal therapy of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin. Urol. Clin N Amer 1988; 9:193.

30. RAJFER, HANDELSMAN, SWERDLAFF, HARWITZ, KAPLAN, VANDERGAST, EHRLICH: Hormonal therapy of cryptorchidism. A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin releasing hormone. New Engl. J Med 1986; 314:466.