

¿Qué esperar de la criptorquidia bilateral?

Andrea Revert Bargues.

Residente 1º año de Pediatría.

Tutor: Dulce Montoro

Presentación del caso

Neonato de pocas horas de vida al que se realiza estudio en Maternidad por **criptorquidia bilateral** que se objetiva en la exploración al nacimiento

➤ **Antecedentes personales**

- ♂ RNT (40s+2). AEG (3690g; p50-75). Talla: 52 cm (p 50-75). PC: 36 cm (p 75-90).
- Embarazo controlado y normo-evolutivo. Ecografías normales. Serología: inmune a rubeola, resto -
- Cesárea por falta de progresión fetal. Apgar 9/10. Nace sin precisar reanimación

➤ **Antecedentes familiares: sin interés.** Madre, 26 años. G1A0V0. Sana; Padre, 27 años. Sano

Presentación del caso

➤ Exploración física en las primeras 24 h:

- BEG. Buena coloración e hidratación. Angioma plano en rodilla D. Mancha de Baltz en nalga D. FANT. Suturas craneales normales
- ACP: tonos rítmicos, sin soplos. Buena entrada aire bilateral
- ABD: blando y depresible. No masas ni organomegalias.
- Caderas: Barlow y Ortolani negativos. No limitación
- Genitales: Masculinos, **bolsas escrotales pequeñas y criptorquidia bilateral (no se palpan gónadas ni escroto en canal inguinal)**. Pene normal. No hiperpigmentación genital. Meato urinario normoposicionado
- Exploración neurológica normal

Criptorquidia

- Ausencia de al menos uno de los testículos en el escroto
- Palpables o no
- **Malformación congénita de los genitales ♂ más frecuente** (3-4 % RNT, 30% RNPT, < 32 sem el 100%).
- El 85% UL (70% derecho)
- Aislada o asociada a:
 - Anomalias congénitas genitourinarias: hipospadias, micropene, válvulas uretrales posteriores
 - Endocrinopatías
 - Alteraciones cromosómicas o del desarrollo sexual

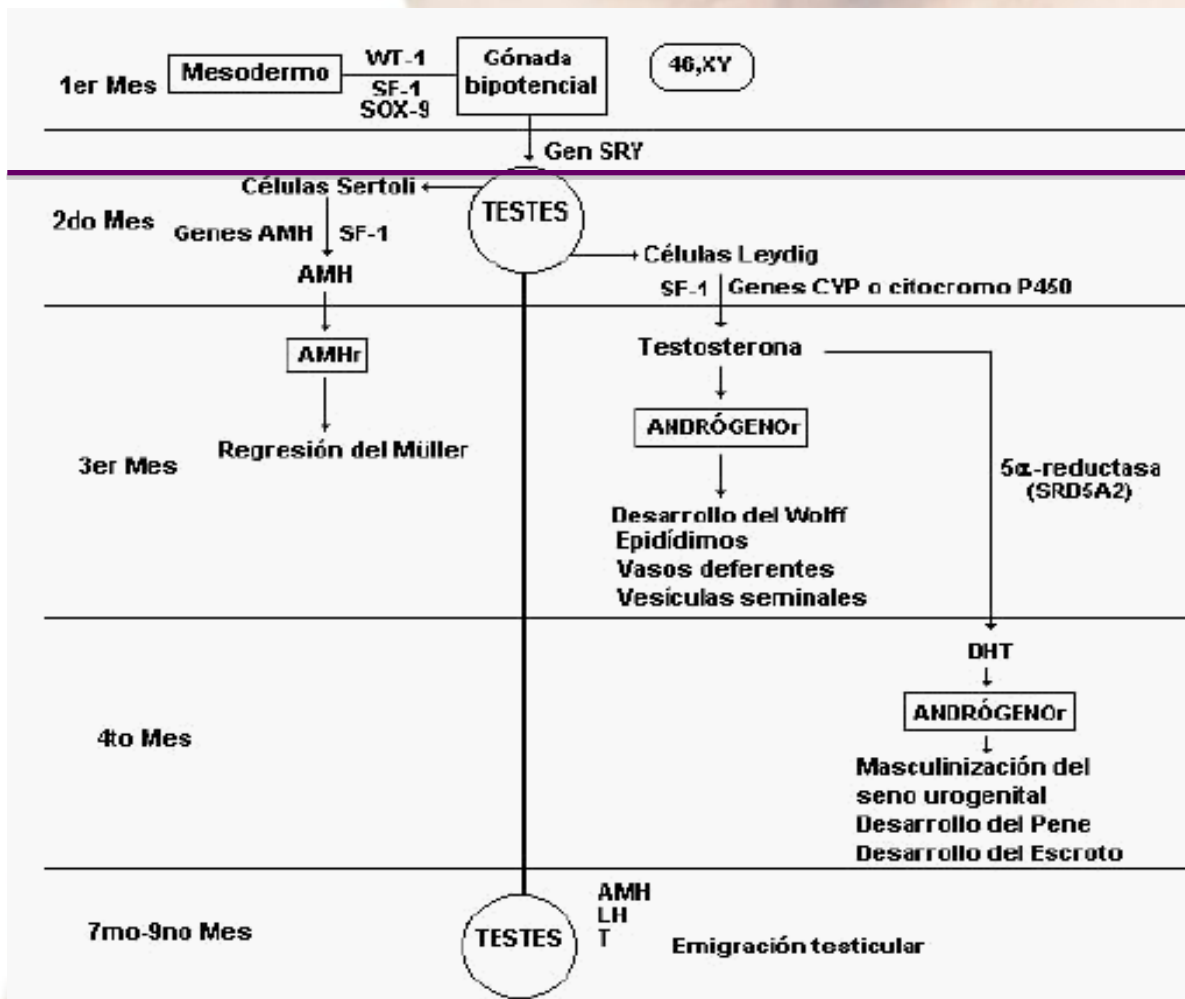
Diagnóstico diferencial: *otras causas de “teste oculto”*

- Testículo ausente (anorquia)
- Testículo ectópico
- Testículo no descendido adquirido (presencia proceso vaginal)
- Testes en ascensor

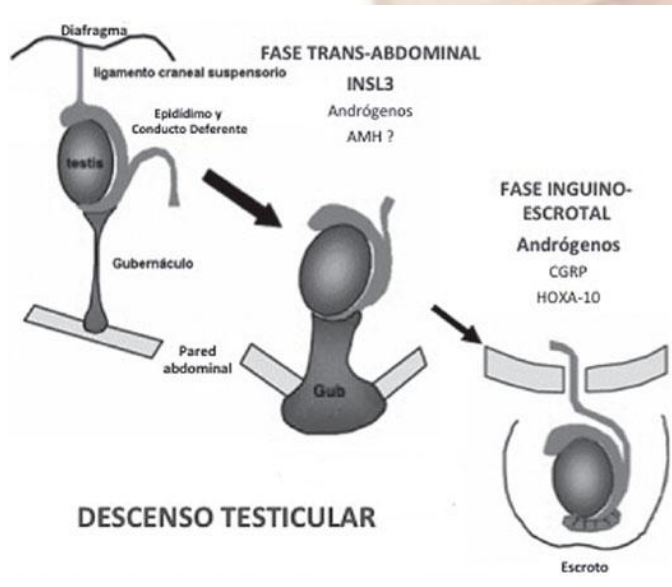
Embriología

La determinación sexual es **GÉNÉTICA** (gen SRY).

La diferenciación sexual es **HORMONAL**.



Fases migración testicular

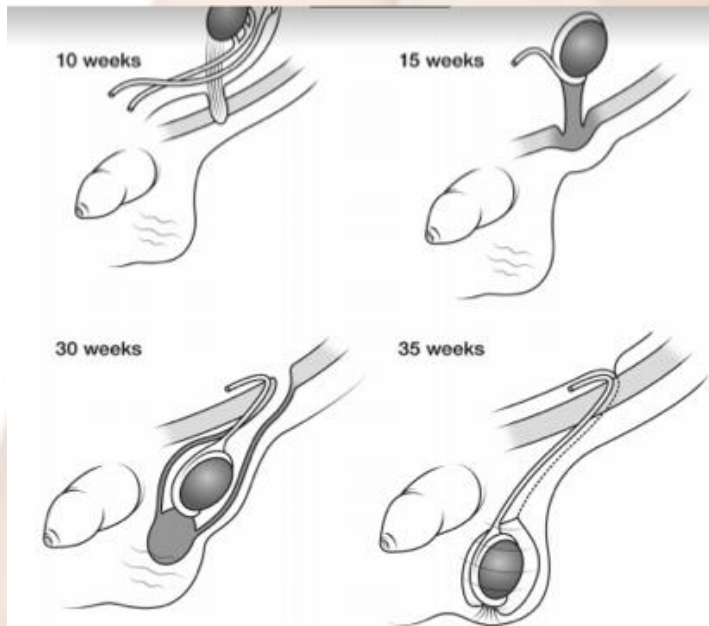


•Transabdominal (sem 10-15): Teste anclado a:

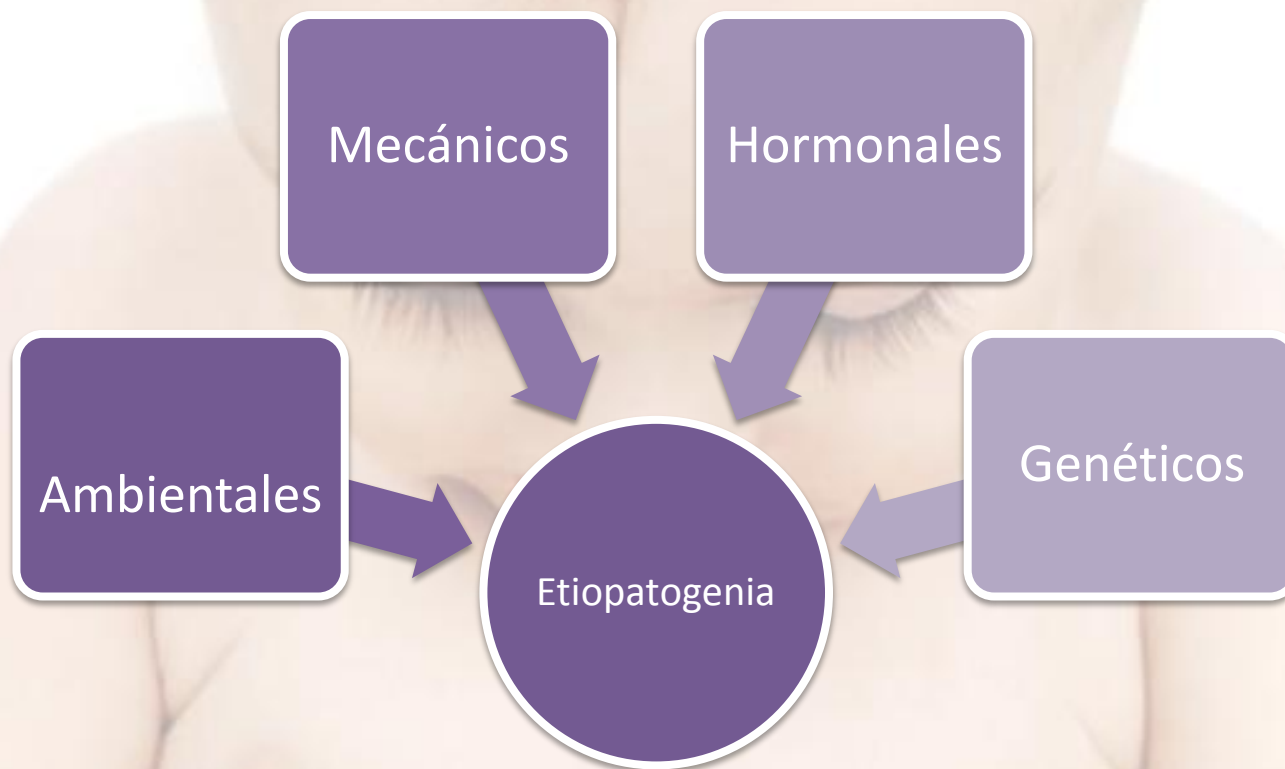
- Orificio inguinal interno por *gubernaculum testis* → ***INSL3*** (Leydig) se une a su R → ↑ tamaño
 - Pared abdominal por ligamento suspensorio → atrofia por acción de **Testosterona**
- Ingreso testículo y epidídimo rodeados de peritoneo en conducto inguinal hacia la sem 15

•Inguino-escrotal (sem 30-35):

- **Andrógenos** + aumento presión intraabdominal → descenso testículo por canal abdominal hasta fondo escrotal en sem 35 (guiado por *gubernaculum testis*) → fibrosis *gubernaculum* y cierre conexión con peritoneo



Factores etiopatogénicos



Causas ambientales

- Tabaquismo/sustitutos de nicotina
- Alcoholismo
- Diabetes mellitus gestacional
- Inseminación artificial
- Administración de estrógenos a la madre durante la gestación
- Exposición a disruptores endocrinos (interfieren en la síntesis de andrógenos): pesticidas, filatos y bisfenoles

Causas mecánicas

- Migración anormal *gubernaculum testis* (ligamento genito-inguinal)
- Obstáculos a la migración: hernia inguinal, persistencia canal peritoneo-vaginal
- Anomalías epidídimo (de unión al teste)

**Anomalías del Epidídimo y Apéndices Testiculares,
Asociadas a Criptorquidia como Elementos
Clínicos de Disgenesia Testicular.**

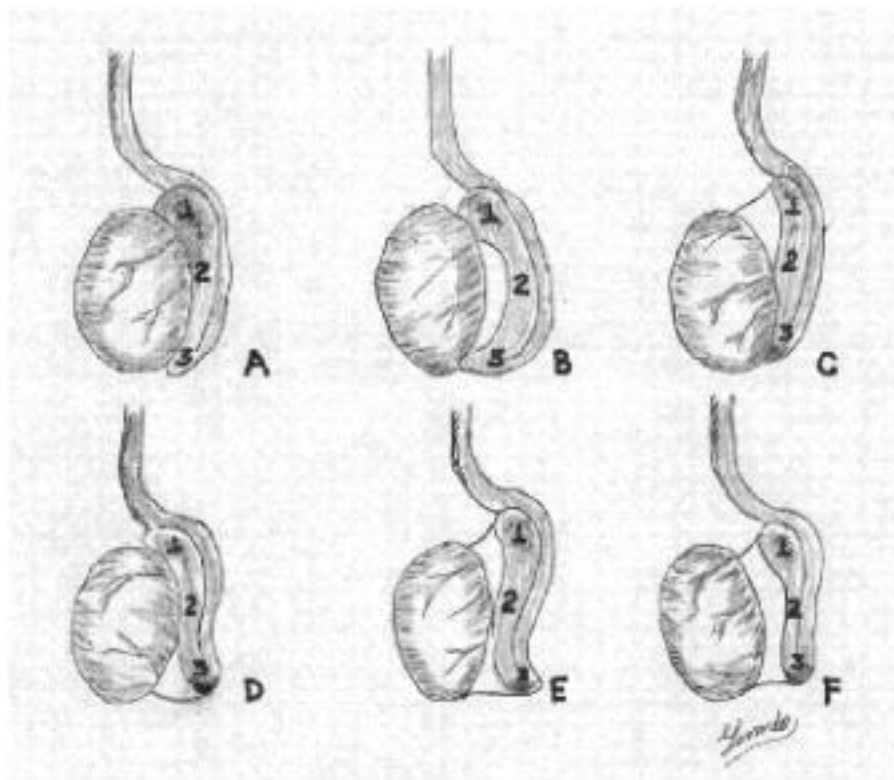


Figura 1.- Anomalías de fusión del epidídimo. A: Normal; unión firme de la cabeza (1), Cuerpo (2) y cola (3) del epidídimo al testículo. B: Existencia de un espacio mesentérico entre el cuerpo (2) del epidídimo y el testículo. C: Completa separación de la cabeza (1). D: Separación completa de la cola (3). E: Separación de la cabeza (1) y cola (3). F: Separación completa de la cabeza (1), cuerpo (2) y cola (3). (Modi-

Aparecen en el 32% de las criptorquidias

Tiene importancia clínica cuando la separación es a nivel del **caput**, lo que sucede en testes más altos

Causas hormonales y genéticas

- Hiperplasia suprarrenal congénita
 - Clásica: perdedora de sal o virilizante
 - No clásica/tardía
- Defectos en el eje hipotálamo-hipófisis
 - Hipogonadismo hipogonadotrópico
 - Disginesia gonadal global
 - Resistencia a andrógenos
 - Déficit de 5 alfa reductasa
- Alteraciones gen SRY
- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Beckwith-Wiedeman
- Síndrome de Prader-Willi
- Síndrome de Noonan

Hiperplasia suprarrenal congénita

Enf. AR: déficit síntesis de esteroides en la corteza suprarrenal



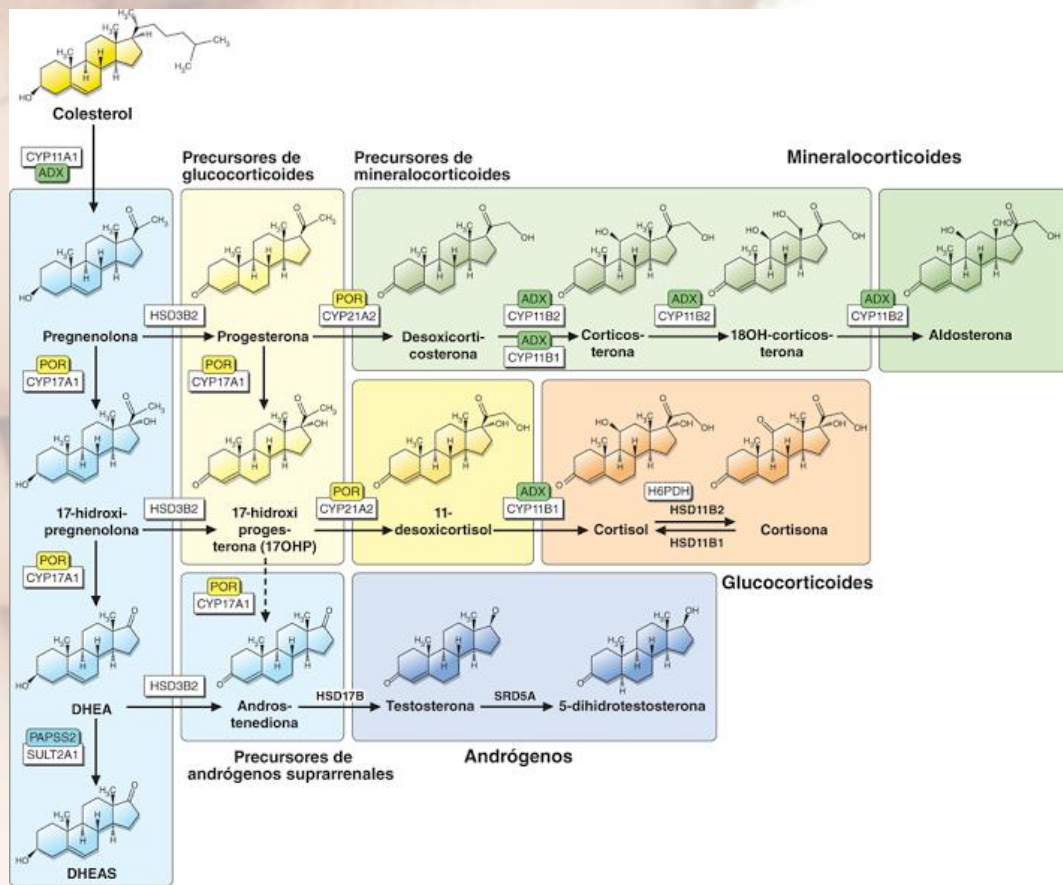
Déficit de cortisol y mineralocorticoides



Y retrocontrol negativo sobre eje hipotálamo hipófisis → **↑ACTH**



Hiperplasia adrenal y sobreproducción precursores cortisol (17-OH P/ 17 OH pregnenolona) y de andrógenos



Fuente: Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Subtipos HSC

Clásica: déficit completo.

- Inicio clínica en etapa fetal

Variedad perdedora de sal:

- Inicio neonatal
- Trastorno diferenciación sexual + ↓ mineralocorticoides
 - **Deshidratación severa:**
 - ↓ aldosterona → ↑ K, ↓ Na,
 - ↓ Glc
- Déficit de cortisol

¡¡ Crisis de insuf. SR que puede dar secuelas neurológicas!!

Variedad virilizante:

- Déficit enzimático menos severo → act. Enzimática residual
- No supresión total de aldosterona y cortisol → **No pérdida salina**
- Virilización < 2 años

No clásica/tardía:

- déficit parcial completo
- Inicio clínica en infancia/adolescencia
- Inadvertido hasta adultos

Hiperandrogenismo tardío:

- Pubarquia prematura
- Aceleración del crecimiento y maduración ósea

Hiperplasia suprarrenal congénita

Variantes de hiperplasia suprarrenal congénita

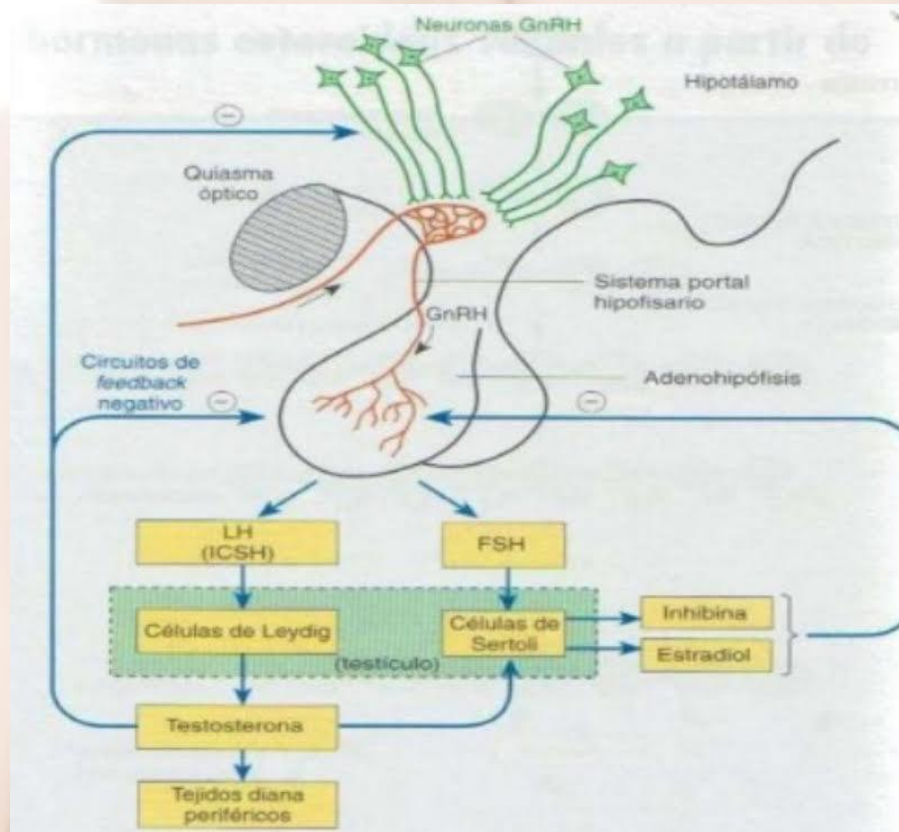
Variante	Gen	Impacto sobre la biosíntesis de esteroides	Esteroides en suero (y orina) como marcadores diagnósticos
Deficiencia de 21 hidroxilasa (21OHD)	<i>CYP21A2</i>	Deficiencia de glucocorticoides, deficiencia de mineralocorticoides, exceso de andrógenos suprarrenales	17-hidroxiprogesterona, 21 desoxicortisol (pregnantriol, 17-hidroxipregnenolona, pregnantriolona)
Deficiencia de 11-hidroxilasa (11OHD)	<i>CYP11B1</i>	Deficiencia de glucocorticoides, exceso de mineralocorticoides, exceso de andrógenos suprarrenales	11-desoxicortisol, 11-desoxicorticosterona (tetrahydro-11-desoxicortisol, tetrahydro- 11-desoxicorticosterona)
Deficiencia de 17-hidroxilasa (17OHD)	<i>CYP17A1</i>	(Deficiencia de glucocorticoides), exceso de mineralocorticoides, deficiencia de andrógenos	11-desoxicorticosterona, corticosterona, pregnenolona, progesterona (tetrahydro-11-desoxicorticosterona, tetrahidrocorticosterona, pregnandioli)
Deficiencia de 3-hidroxisteroide deshidrogenasa (3bHSD)	<i>HSD3B2</i>	Deficiencia de glucocorticoides (deficiencia de mineralocorticoides), exceso de andrógenos suprarrenales	17-hidroxipregnenolona (pregnantrioli)
Deficiencia de P450 oxidoreductasa (ORD)	<i>POR</i>	Deficiencia de glucocorticoides (exceso de mineralocorticoides), deficiencia de andrógenos, malformaciones esqueléticas	Pregnenolona, progesterona, 17-hidroxiprogesterona (pregnantrioli, pregnantrioli)

Date of download: 11/03/16 from HarrisonMedicina: harrisonmedicina.mhmedical.com, Copyright© McGraw-Hill Education. All rights reserved.

90% casos
21 α -
hidroxilasa

Niño con sospecha clínica de HSC: El diagnóstico hormonal del déficit de 21- α -hidroxilasa se basa en la **demonstración de niveles plasmáticos elevados de 17-OHP**. Se diagnostica igual que en el cribado neonatal, cuando se encuentra generalmente por encima de 20 ng/mL a las 48 horas de vida

Defectos en eje hipotálamo - hipofisario



	Hipogonadismo hipogonadotrofo congénito	Resistencia a andrógenos	Déficit 5 α reductasa
T	↓	↑	↑
LH	↓	↑	↑
FSH	↓	↑	↑
DH	↓	↑	↓
T			
AM	↓	↑	↓
H			

1/5.000 nacimientos.
Sospecha micropene o
criptorquidia.
AA otros déficits
hormonales o **aislado**
(dos subtipos)

**Síndrome de
Kallman (HLX-r):**
HHC con anosmia

**HHC sin
anosmia**

HLX-r: mutación
gen que codifica
R de andrógenos

- Completo
(sd. Morris).
- Parcial

Bloqueo paso de T →
DHT. No desarrollo
genitales externos,
internos normales

DX: falta de actividad 5 α -
reductasa en cultivos de
fibroblastos de biopsia de
piel genital o
preferiblemente
mediante la
secuenciación completa
del gen SRD5A2

Tabla 1. Fenotipos del SIA

Tipo	Genitales Externos	Hallazgos
SIA Completo	Femeninos (feminización testicular)	• Ausencia de restos de conductos de Wolf • Presencia o no de epidídimo, vasos deferentes • Presencia de testículos en localización variable • Vagina corta y ciega • Ausencia de vello púbico y axilar • Desarrollo mamario
SIA Incompleto	Predominante Femenino	• Testículos inguinales o labiales • Clitoromegalia y fusión de labios • Variabilidad de los orificios uretrales • Desarrollo mamario
	Ambiguo	• Micropene (<1 cm) o clitoromegalia • Testículos no descendidos • Hipospadias • Ginecomastia en la pubertad
	Predominante Masculino	• pene pequeño o normal • hipospadias variable • testículos descendidos o no • ginecomastia en la pubertad
SIA Leve	Masculinos	• hipovirilización • ginecomastia en la pubertad • alteración de la espermatogénesis

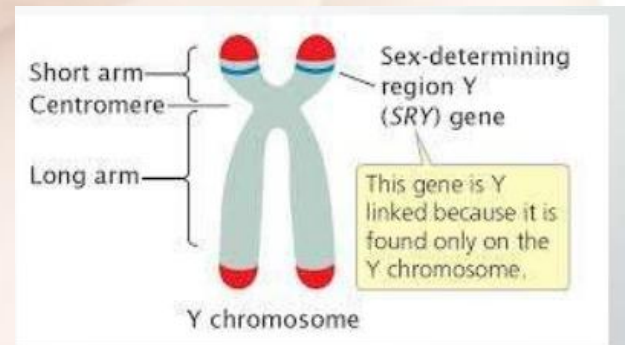
Causas genéticas: realizar estudio genético

- Secuenciación de gen SRY:



Figura 12.3, Diferenciación de la gónada primitiva determinada por el gen SRY y pasos subsiguientes en la diferenciación sexual. La determinación sexual es génica (gen SRY) mientras que la diferenciación sexual es hormonal.

El gen SRY ejerce una función activadora de la diferenciación testicular especulándose que podría estar mediada a través de activar la expresión del gen SOX9 actuando como "switch genético" que diverge la vía del desarrollo gonadal masculino, de la vía predeterminada de los ovarios.



Síndrome de Klinefelter: prev 1/1000

Forma clásica 47XXY: falta de disyunción meiótica de los cromosomas sexuales durante la gametogénesis. En el 10% formas mosaico (46,XY/47,XXY)

- **Clínica:** testículos pequeños, infertilidad, ginecomastia, talla corta/mayor longitud de piernas e hipogonadismo en varones fenotípicos
- Sólo 10% se identifica antes de la pubertad → hallazgo de genitales pequeños o criptorquidia. Talla al nacimiento normal, Desarrollo sexual normal
- **Hallazgos analíticos:** FSH y LH normales basales y tras estímulo con GnRH. Testosterona baja (normal), aumenta con bHCG (normal)

Síndrome de Beckwith-Wiedeman

- Enfermedad genética que cursa principalmente con **sobrecrecimiento físico durante los primeros años de vida**. Los niños con SBW tienen elevado peso al nacimiento y crecimiento acelerado durante la primera infancia

TABLA 2. Criterios diagnósticos utilizados por varios autores para el síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW)

Características	Referencias		
	Elliot et al, 1994	DeBaun y Tucker, 1998	Weksberg et al, 2001
Criterios mayores	Defecto de pared abdominal anterior	Macroglosia	Macroglosia
	Crecimiento prenatal o posnatal > P ₉₀	Peso al nacimiento > P ₉₀	Macrosomía
		Hipoglucemia en el período neonatal	Hemihiperplasia
		Pliegues o fosetas en orejas	Pliegues o fosetas en orejas
		Defecto de pared abdominal (onfalocele, diastasis <i>recti</i> o hernia umbilical)	Defecto de pared abdominal (onfalocele, diastasis <i>recti</i> o hernia umbilical)
Criterios menores	Pliegues o fosetas en orejas		Tumor embrionario
	<i>Nevus flammeus</i> facial		Visceromegalia abdominal
	Hipoglucemia		Malformación renal
	Nefromegalia		
	Hemihiperplasia		
Definición de SBW	Al menos 3 criterios mayores o 2 mayores y 3 o más menores	Diagnóstico clínico hecho por un médico con al menos 2 de los 5 criterios	Al menos 3 criterios mayores o 2 mayores y 1 o más menores

Modificada de Rump et al⁴⁹.

Macroglosia	100
Defecto anillo umbilical:	77,8
Onfalocele	55,6
Hernia umbilical	22,2
Peso elevado al nacimiento (> P90)	64,7
Prematuridad (< 37 sem)	33,3
Pliegues y surcos auriculares	33,3
Nevus flammeus facial	33,3
Visceromegalia:	27,8
Nefromegalia	27,8
Hepatomegalia	16,7
Hemihipertrofia	27,8
Hipoglucemia	16,7
Exoftalmos	16,7
Criptorquidia	11,1
Hipospadias	11,1
Cardiopatía	11,1
Hipoplasia infraorbitaria	5,5
Fisura palatina	5,5
Agenesia renal unilateral	5,5
Ausencia de costillas	5,5

Etiología: alteraciones genéticas complejas (mecanismos epigenéticos que alteran el imprinting, pequeñas delecciones y duplicaciones, mutaciones concretas en genes de la región 11p, disomía uniparental, translocación y reordenamientos cromosómicos).

Síndrome Prader-Willi

- **Clínica neonatal:**
 - Hipotonía central neonatal e infantil, con succión débil, que mejora con la edad. Escaso aumento ponderal. Llanto débil
 - Rasgos faciales característicos (3 o más): dolicocefalia, diámetro bitemporal estrecho, ojos almendrados, boca pequeña con labio superior delgado, comisuras bucales hacia abajo
 - Hipoplasia genital: hipoplasia escrotal, criptorquidia, pene y/o testículos rudimentarios en los niños
 - Manos pequeñas (menos del percentil 25) y/o pies pequeños (menos del percentil 10) para su talla
- **Hallazgos analíticos:** déficit GH, intolerancia a los HC, hipogonadismo
- **Hallazgos en el cariotipo:** Delección 15q11-q 13, confirmada por FISH u otra anomalía citogenética/molecular en dicha región

Otros síndromes

- **Síndrome de Noonan:** HAD, 12q22
 - **Talla baja postnatal**
 - **Anomalías CV:** estenosis pulmonar y cardiopatía hipertrófica
 - **Rasgos faciales:** fascies triangular, ptosis palpebral, hipertelorismo ocular, implantación baja pabellón auricular, micrognatia, implantación baja pelo
 - Pectum carinatum superior
 - Hipogonadismo con criptorquidia
 - Anomalías urinarias: estenosis pieloureteral, hidronefrosis
 - Trastornos coagulación: eVW, déficit factores coagulación

*Siguiendo con
el caso...*



Pruebas de imagen

- **1º elección: Ecografía abdominal y testicular** → sensibilidad del 76% y especificidad del 100% para la identificación de testes en el canal inguinal
- **Angio-RM:** información anatómica y funcional (localiza también vasos pampiniformes) → 96% sensibilidad y 90% especificidad (superior a ecografía). No está disponible en todos los centros y requiere sedación
- **Laparoscopia:** permite visualizar los vasos deferentes y el epidídimo que rara vez están separados completamente del testículo, permitiendo saber si este está presente. **Diagnóstica y terapéutica**

****Visión de cirugía pediátrica:** Ecografía no superior a exploración física, excepto en pacientes obesos
Laparoscopia 1º elección en dx de testes no palpables

Pruebas complementarias

➤ Ecografía abdominal y testicular (1º día de vida):



Bolsas escrotales vacías

Ambos testes de tamaño y ecoestructura normal, **situados en cavidad abdominal, por delante de los vasos ilíacos**, el izquierdo más próximo a la entrada del canal inguinal

Pruebas complementarias

➤ Gasometría venosa (3º día vida, al alta):

- pH: 7.38
- $p\text{CO}_2$: 42; $p\text{O}_2$: 39.5; HCO_3 : 24.4; EB: -0.2
- Na: 138, K: 4.5; Cl: 106; Ca: 1.22
- Hb: 16.8 g/dl ; Htc: 51.3%
- Glc: 81mg/dl, Lact: 1.6 mmol/L
- Bilirrubina: 10.3mg/dl

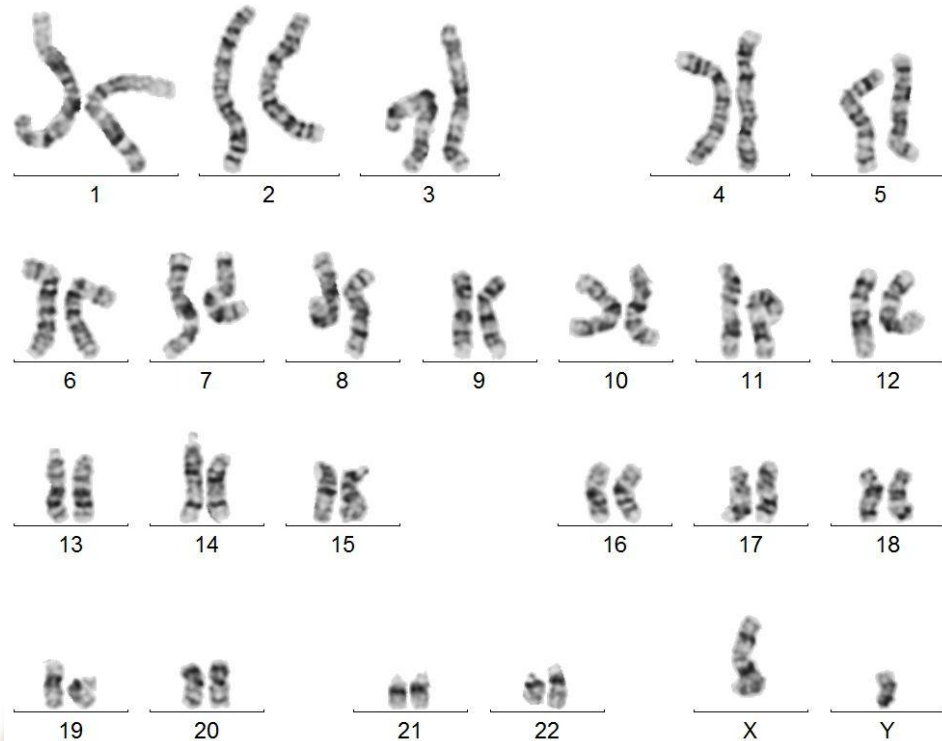
**¡¡Fundamental
para descartar
síndrome pierde
sal (HSC) !!**



Normal

Pruebas complementarias

- **Estudio genético** (3º día de vida, al alta):



Cariotipo: 46, XY. no se han observado anomalías numéricas, estructurales ni mosaicismos

Este estudio no excluye:

1. Alteraciones criptogénicas
2. Cuadros de origen monogénico o multifactorial.
3. Mosaicismos de baja frecuencia o de otros tejidos
4. No se incluyen los hallazgos interpretados como variantes de la normalidad.

Secuenciación SRY: No se detecta mutación patogénica.

No se puede descartar la posibilidad de que exista una alteración genética en regiones reguladoras del gen analizado o en otros genes que pudieran estar relacionados con el síndrome

Pruebas complementarias

Estudio	3º ddv	VN	1 m+12 ddv	VN
TSH	7.15 mU/L	(4.1-8.9)	2.88 mU/L	(0.9-6.1)
T4	3.6 ng/dl↑	(2.2- 3.41)	1,7 ng/dL	(1.03-3.41)
FSH	0.5 UI/L	0.4-1.5	1.6 U/l↑*	0.4-1.5
LH	0.9 UI/L	<0.3-1.3	3.4 U/L↑*	<0.3-1.3
T	1.61 ng/ml ↓	(1.7-3.9)	2.13 ng/ml	(0-2.6)
17-OH-P	1.80 ng/ml ↓	(5.3- 10.7)	3.1 ng/ml	(1.31- 3.83)
Cortisol	2.4 mcg /dl ↓	(7.4- 23.2)	1.7 mcg/dL ↓	(4,2-14.2)
ACTH	112.9 pg/ml	(45.9-121.9)	22.6 pg/ml	(14.9-86.7)
DHEA-S	-	-	0.3 mcg/ml ↓	(6-40)
Androstenodiona	-	-	0.8 ng/ml	(0.24-1.02)
IGF-1	-	-	109 ng/ml ↑	34-84
Insulina libre	-	-	8,8 mcU/ml	< 25

Hallazgo principal:
Disminución cortisol basal y DHEA-S

** Hallazgos compatibles con “mini-pubertad”.*

**¿Qué otras pruebas
complementarias
necesitamos para
ampliar el
diagnóstico y
descartar patologías
asociadas?**



Colaboración interdepartamental

Diagnóstico inicial, sala de Maternidad:

exploración física → si ambos testes no palpables → estudio hormonal inicial + cariotipo y SRY + derivación a CCEE endocrinología

- FSH, LH, T
- 17-OH P, cortisol, ACTH
- TSH, T4
- Gasometría venosa

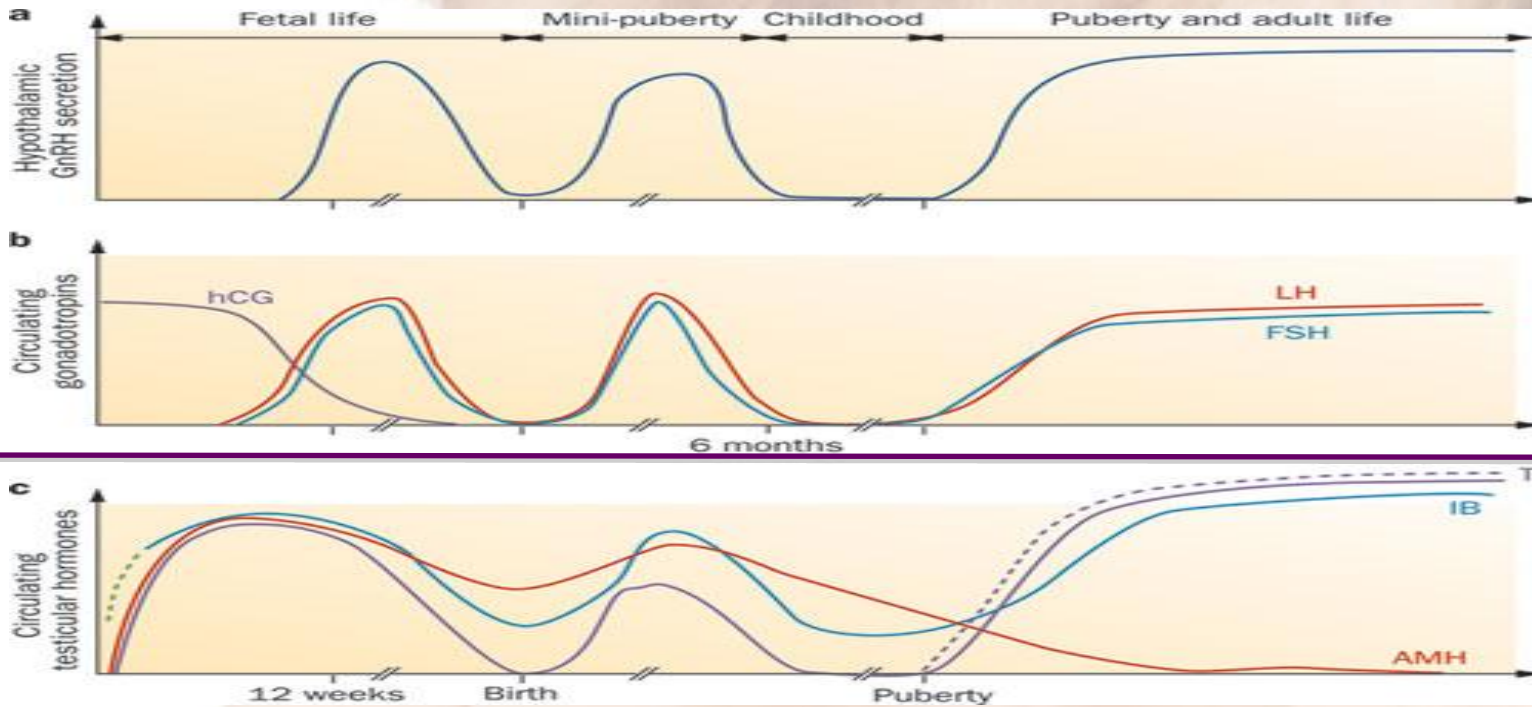
Ampliación de estudio y seguimiento, CCEE Endocrinología infantil:

- Exploración física
- Revisión de resultados analíticas al nacimiento
- Repetición analítica y ecografía abdominal
- Ampliar estudio:
 - Inhibina B y AMH.
 - Cortisol en hipoGlc ó cortisoluria 24 h.
 - RMN cerebral.
- Derivación a qx infantil si persiste criptorquidia (< 6 meses)

Tratamiento, Cirugía infantil:

- Cirugía a los 12-18 M.
- Seguimiento: 1º año cada 6 meses, después anual (de por vida, por el riesgo ↑ de malignización)

Marcadores de céls. de Sertoli → presentes del nacimiento a la pubertad. Si AMH < 100 pmol/l (VPP 100%) y/ o InhB < 100 pmol/l: anorquia



Eje H-H

- T: céls. Leydig
- AMH, Inh B: céls Sertoli

0-30 días:

- Ionograma (< 72 h).
- 17- OH P
- Cariotipo
- T basal + FSH + LH

1-6 meses:.

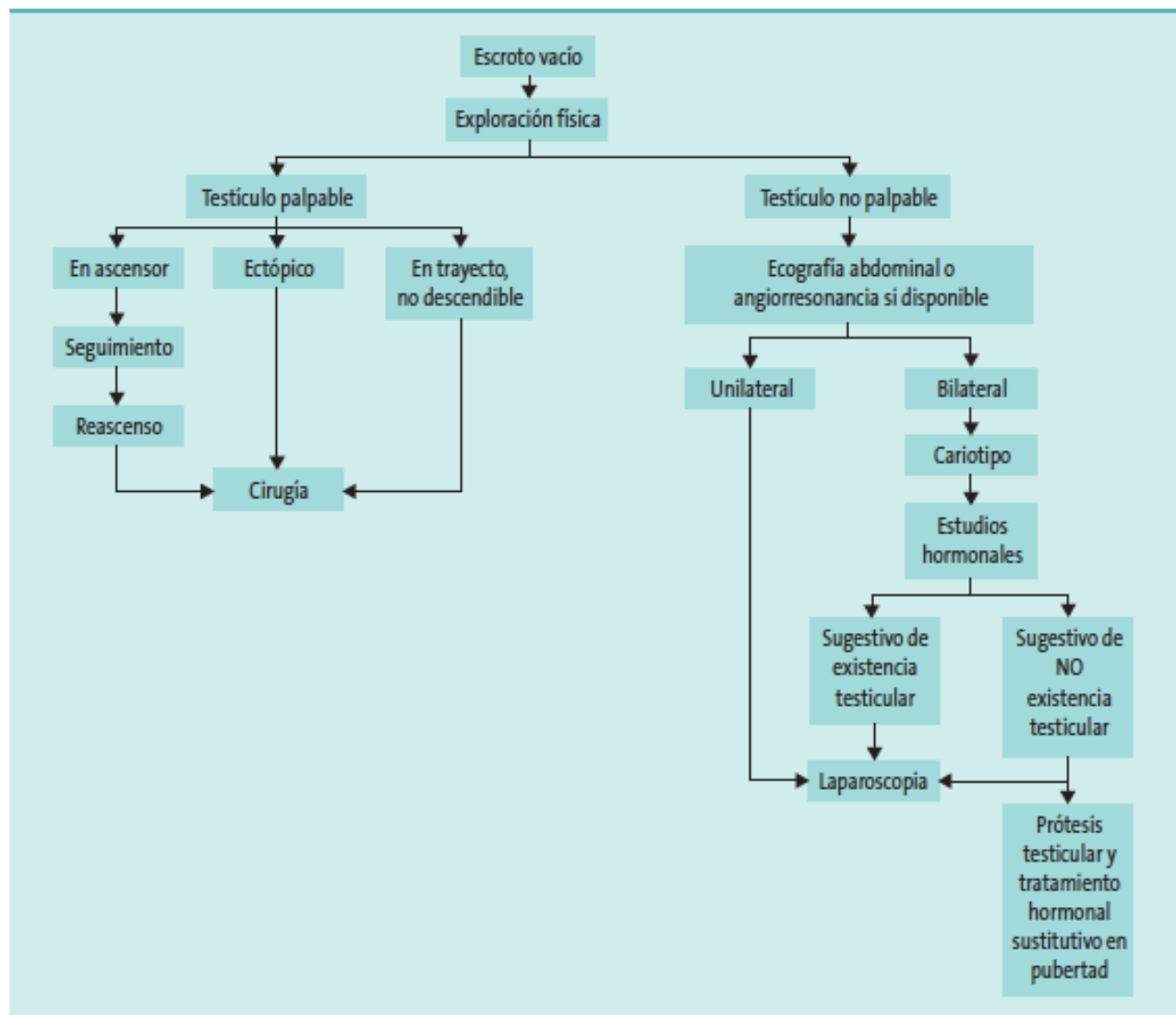
- 17- OH P
- Cariotipo
- T basal + FSH + LH (poco informativo)
- T post-hCG ó inh B + HAM

➤ 6 meses:

- T post hCG ó inh B + HAM
- Cariotipo

En resumen...

Figura 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico ante la criptorquidia.



Conclusiones

- 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. Importancia de exploraciones complementarias
- En la mayoría de los casos no es posible establecer su causa

Bibliografía

- Audí Parera L, Gracia Bouthelier R, Castaño González L, Carrascosa Lezcano A, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA et al.; Grupo de Trabajo sobre Anomalías de la Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Anomalías de la diferenciación sexual. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:1-12
- Ballesta Martínez MJ, Guillén-Navarro E. Síndrome de Noonan. Protoc diagn ter pediatr. 2010;1:56-63.
- Diane K. Wherrett. Approach to the Infant with a Suspected Disorder of Sex Development. Pediatr Clin N Am. 2015; 62: 983–999.
- Ferlin A., Zuccarello D., Zuccarello B., Chirico MR., et al. Genetic Alterations Associated With Cryptorchidism. JAMA, November 19, 2008—Vol 300, No. 19
- Lechuga Campoy JL, Lechuga Sancho AM. Criptoquidia. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:1:34-43
- Mejía, Meza M., Briceño Y., Guillen M. et al. Manejo de la hiperplasia suprarrenal congénita. Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12: 41-51
- Romina P. Grinspon, Loreti N., Braslavsky D., Bedecarrás P., et al. Utilidad de la hormona anti-mülleriana (amh) y la Inhibina B en el diagnóstico del hipogonadismo en el niño. Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12: 76-88.