

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa
de Pediatria no contexto do 19º
Congresso Nacional de Pediatria, para
seu uso pessoal, tal como submetido pelo
autor

© 2018 pelo autor

CRIPTORQUIDIA UNI OU BILATERAL: PERSPETIVA ENDÓCRINA

Carla Pereira

Unidade de Endocrinologia

Coordenadora: Lurdes Sampaio

Serviço de Pediatria Médica

Diretora: Celeste Barreto

Departamento de Pediatria

Diretora: Ana Isabel Lopes

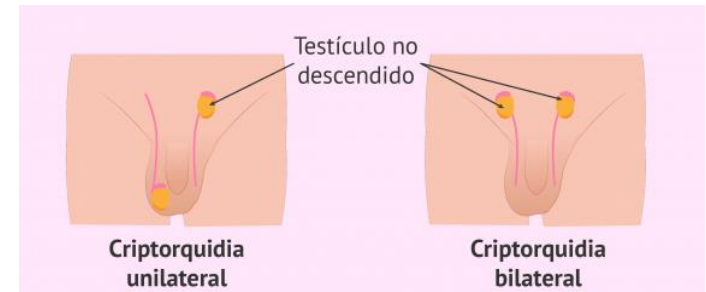
Criptorquidia

- ❑ Definição
- ❑ História
- ❑ Epidemiologia
- ❑ Fisiologia
- ❑ Etiologia
- ❑ Avaliação clínica
- ❑ Tratamento
- ❑ Prognóstico
- ❑ Conclusões



Definição

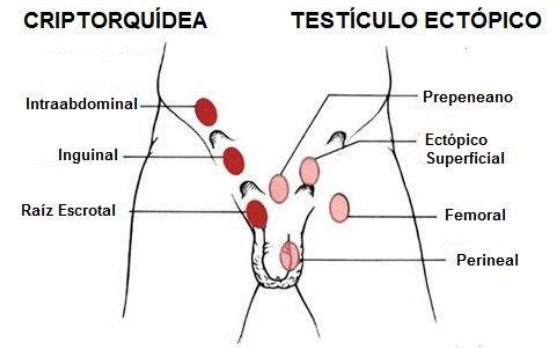
- Criptorquidia = Testículo oculto
(do grego *kryptós* (oculto) + *órkhis* (testículo))
- Ausência do testículo da sua posição escrotal normal
- Unilateral
 - ▣ 2/3 casos
 - ▣ Direita é mais frequente (65% dos casos)
- Bilateral



Definição

- Classificação
 - ▣ Com base na observação clínica
 - Testículo palpável vs não palpável
 - ▣ Com base na localização anatómica

Não palpável	Palpável
Inexistente (Anorquidia)	Distópico
Abdominal	Ectópico
Extra-abdominal	Retrátil



Definição

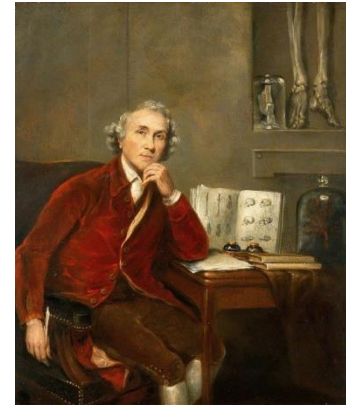
□ Preocupação...

- Para o seu normal funcionamento, a gónada masculina deve estar localizada no escroto, onde a temperatura é 1-3 graus inferior à temperatura corporal central
- O aumento da temperatura afeta essencialmente a espermatogénese, mas pode afetar a restante função testicular e aumenta o risco de degeneração maligna
 - Diminuição da fertilidade
 - Risco aumentado de cancro testicular
 - Risco de traumatismo e torsão testicular
 - Associação com hérnia inguinal
 - Problemas psicossociais e de imagem corporal

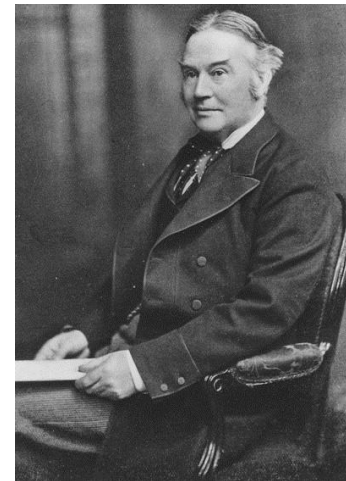


História

- 1786 - Descrição, pela 1ª vez, na literatura médica (*John Hunter*)
- 1820 - Primeira tentativa de orquidopexia cirúrgica (*Rosenmerkal*)
- 1877- Primeira orquidopexia com sucesso (*Thomas Annandale*)



John Hunter



Thomas Annandale

Epidemiologia

- Uma das anomalias congénitas mais comuns
- Anomalia genital mais frequente em idade pediátrica
 - Prevalência
 - 3% no recém-nascido, de termo
 - 1% nos lactentes 6-12 meses
 - Descida espontânea do testículo ocorre em cerca de 70% dos casos, nos 1^{os} 3 meses de vida
 - ↑ prevalência
 - Recém-nascido pré-termo (30-40%)
 - Se história familiar de criptorquidia (pais ou irmãos)



Fisiologia do desenvolvimento testicular

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE

HOSPITAL DE
SANTAMARIA

Hospital
PulidoValente



CENTRO
ACADÉMICO
DE MEDICINA
DE LISBOA

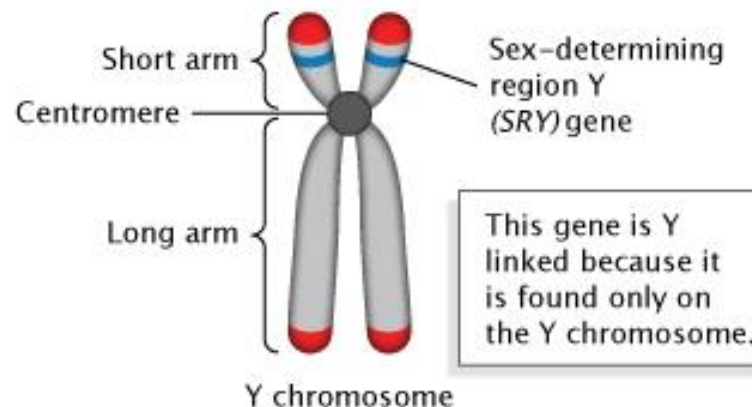
- A diferenciação sexual depende de uma meticulosa “coreografia” e sincronia...
 - Fatores endócrinos, parácrinos e autócrinos
 - Ação/interação de genes específicos, fatores de transcrição e hormonas.

Witchel S, Lee A. Ambiguous genitalia. *Pediatric Endocrinology Sperling* 2014; 107-156.



Fisiologia do desenvolvimento testicular

- 1940 (*Jost*)- papel das gónadas
- 1960 (*Welshons e Russell*)- papel do cromossoma Y
- 1989 (*Lovell-Badge*)- descoberta do SRY



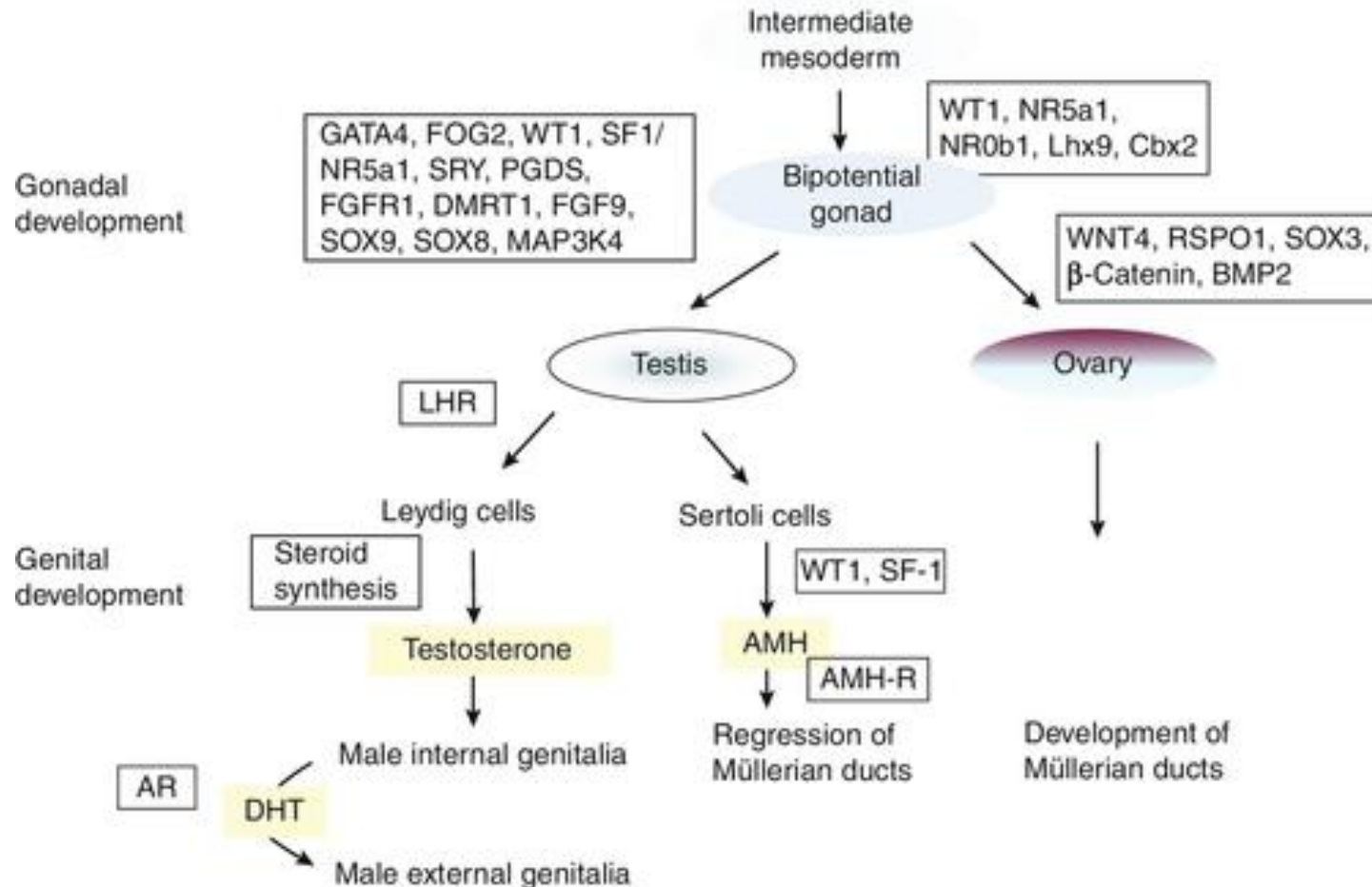
Fisiologia do desenvolvimento testicular

TABLE 5-1 Consequences of Loss-of-Function Mutations in Genes Associated with DSD in Humans and Mice

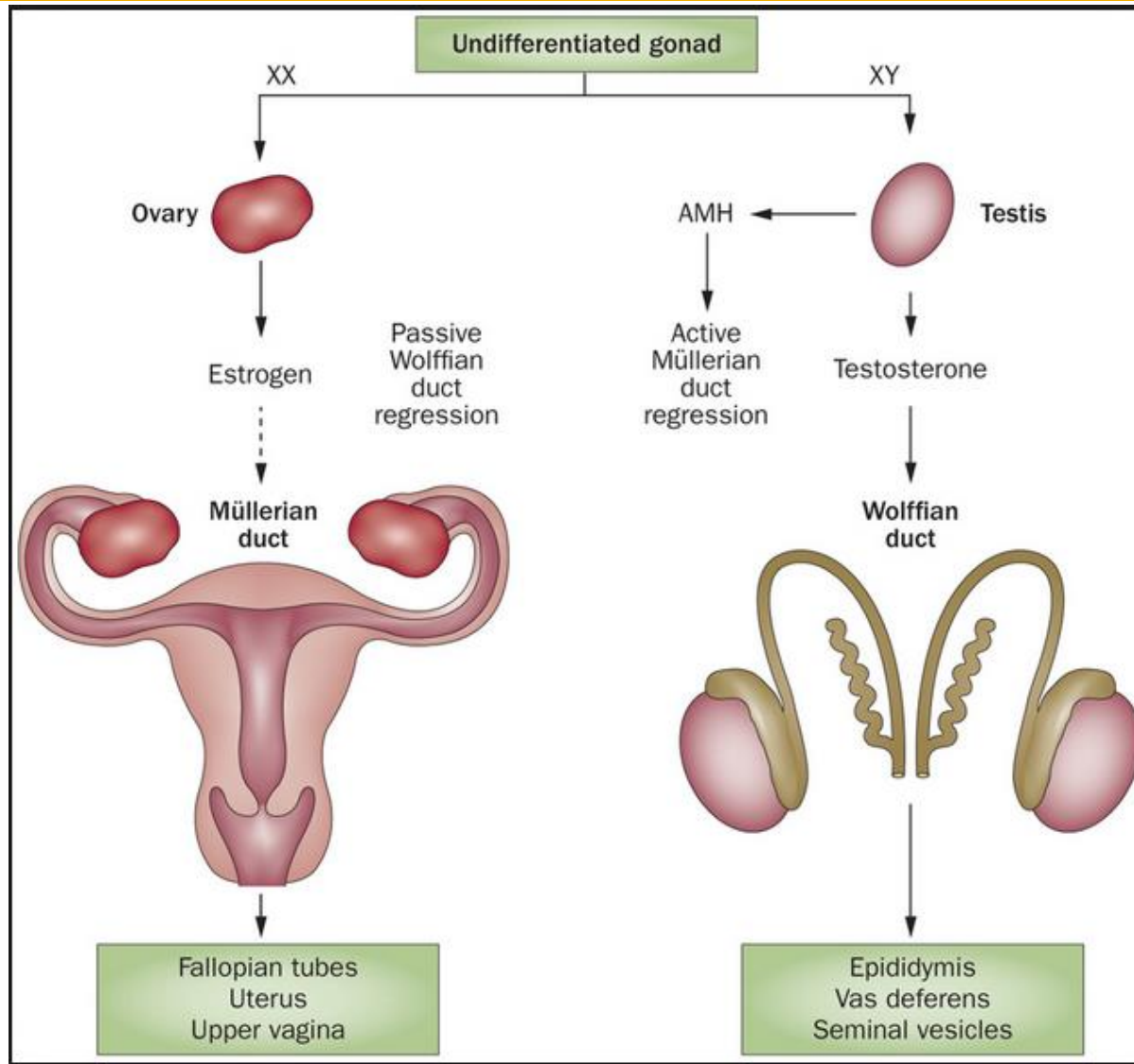
Gene	Human Locus	Human Phenotype	Mouse Phenotype
WT1	11p13	Danys-Drash, Frasier, and Moeham syndromes	Homozygous: embryonic lethal with absence of kidney and gonads.
SRY	Yp11.3	46,XY gonadal dysgenesis	"Knock-in" female-to-male sex reversal.
SOX9	17q24-25	Campomelic dysplasia and gonadal dysgenesis	Overexpression in XX mice results in female-to-male sex reversal. Heterozygous null associated with perinatal death, cleft palate, and skeletal abnormalities.
DHH	12q13.1	Gonadal dysgenesis, with or without minifascicular neuropathy	Abnormal peripheral nerves, infertility due to impaired spermatogenesis in males.
ATRX/XH2	Xq13.3	α -Thalassemia, mental retardation, genital abnormalities, short stature, hypotonic facies	Phenotype of null is embryonic lethal. Overexpression associated with growth retardation, neural tube defects, and embryonic death.
ARX	Xp22.13	Lissencephaly, absence of the corpus callosum, microcephaly	Males have abnormal CNS development and abnormal testicular differentiation.
SF1/NR5A1	9q33	46,XY sex reversal with or without adrenal insufficiency 46,XX adrenal insufficiency, PCF Schizencephaly	Absent adrenal glands, absent gonads, abnormal pituitary differentiation.
EMX2	10q26.1		Absence of kidneys, ureters, gonads, and genital tracts.
FGF9	13q11-q12	Autosomal dominant multiple synostoses	Male-to-female sex reversal, lung hypoplasia.
WNT4	1p35	46,XX, Uterine agensis 46,XY, Male-to-female sex reversal	Males are normal. Females manifest female-to-male sex reversal.
WNT7A	3p25	Limb malformation syndromes	Persistent Mullerian duct derivatives in males. Abnormal Mullerian duct differentiation in females.
DAX1/NROB1	Xp21.3	Adrenal hypoplasia congenita: duplication associated with male-to-female sex reversal	Male infertility.
GATA4	8p23.2-p22	Congenital heart disease	Embryonic lethal, heart defects.
FOG2	8q23.1	Tetralogy of Fallot, diaphragmatic hernia	Embryonic lethal, heart defects.
MAP3K1	5q11.2	46,XY gonadal dysgenesis	Failure of oviduct development
CDKN1C	11p15.4	IMAGe syndrome	N/A
GLI3	7p14.1	Pallister-Hall syndrome, polydactyly	Polydactyly, fetal lethal
FOXL2	3q23	Blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome	Small, absence of oviducts, craniofacial anomalies, female infertility.
LHGCR	2p21	Leydig cell hypoplasia	N/A
DHCR7	11q12-q13	Smith-Lemli-Opitz syndrome	IUGR, cleft palate, neurologic abnormalities.
SIAR	8p11.2	Congenital lipoid adrenal hyperplasia	All with female external genitalia. Neonatal death due to adrenal insufficiency.
CYP11A1	15q23-q24	Male-to-female sex reversal, adrenal insufficiency	Male-to-female sex reversal. Neonatal death due to adrenal insufficiency.
CYP19A1	15q21.1	Aromatase deficiency	Immature infertile female. Males are initially fertile, but develop disrupted spermatogenesis.
POU	7q11.2	Antley-Bixler syndrome	Embryonic lethal.
AMH	19p13.3-p13.2	Persistent Mullerian duct syndrome	Male has persistent Mullerian duct derivatives and infertility.
AMH-R1	12q13	Persistent Mullerian duct syndrome	Male has persistent Mullerian duct derivatives and infertility.
INSL3	19p13.2	Associated with cryptorchidism	Cryptorchidism in males. Overexpression in females associated with development of gubernaculum and aberrant ovarian location.
UGR8	13q13.1	Associated with cryptorchidism	Cryptorchidism.

Key: N/A, not available; PCF, premature ovarian failure

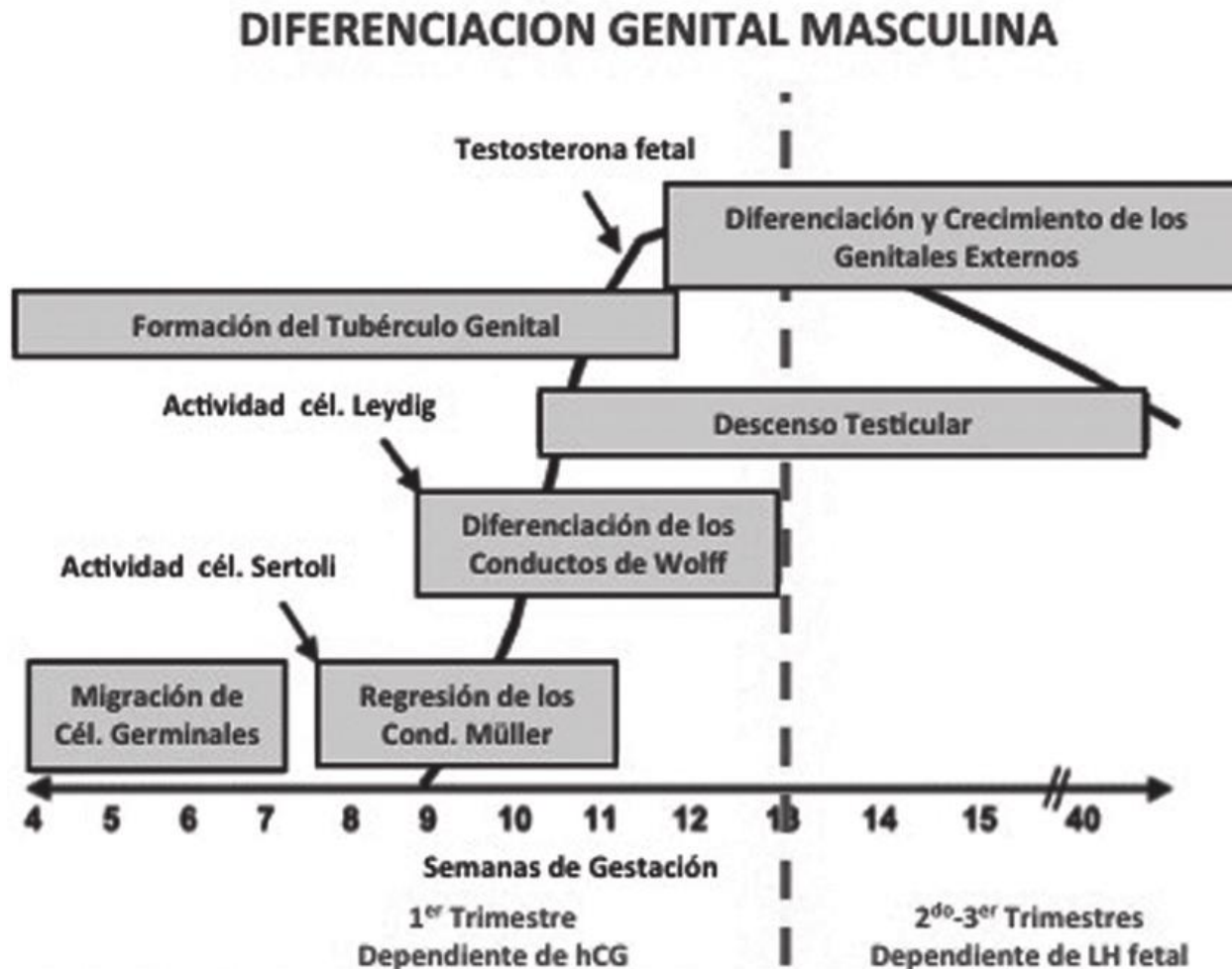
Fisiologia do desenvolvimento testicular



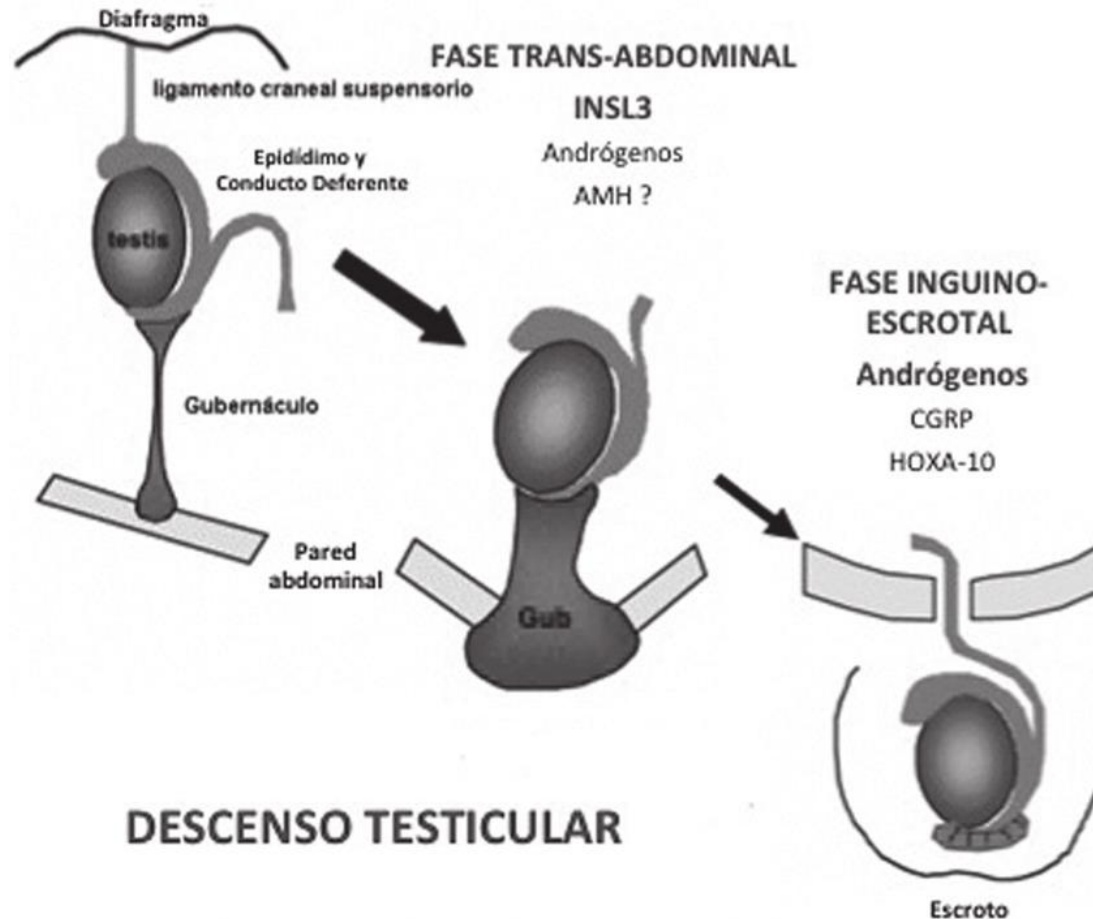
Fisiologia do desenvolvimento testicular



Fisiología do desenvolvimento testicular



Fisiologia do desenvolvimento testicular



Etiologia

- Criptorquidia isolada (mais frequente)
- Associada a outras manifestações clínicas
- Etiologia multifatorial ?
 - ▣ Fatores hormonais
 - ▣ Fatores ambientais
 - ▣ Fatores anatómicos
 - ▣ Fatores genéticos
 - ▣ (...)



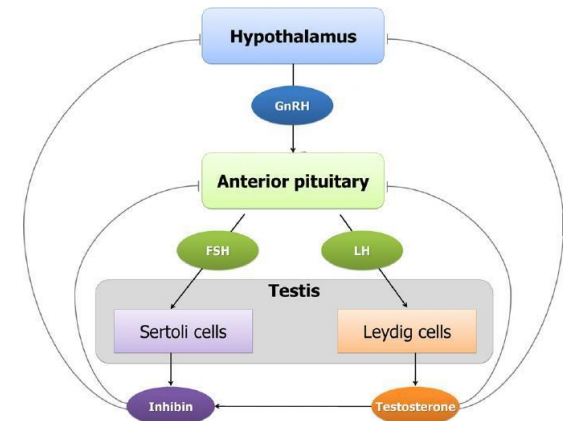
Etiologia

- Criptorquidia como doença endócrina
- Migração do testículo para a bolsa escrotal é regulada por estímulos hormonais bem estabelecidos
 - ▣ HCG placentária (1º trimestre)
 - ▣ LH fetal (2º-3º trimestres)
 - ▣ Androgénios
 - ▣ Hormona anti-mulleriana (?)



Etiologia

- > prevalência da criptorquidia nos Síndromes de *Prader-Willi* e *Kallman*
- > prevalência da criptorquidia noutras situações de disfunção hipofisária
 - Papel determinante da integridade do eixo hipotálamo-hipofisário para o desenvolvimento e migração testicular
 - A criptorquidia pode ser o 1º sinal objetivável!



Etiologia

□ Fatores ambientais

■ Exposição a fatores ambientais que funcionam como disruptores endócrinos

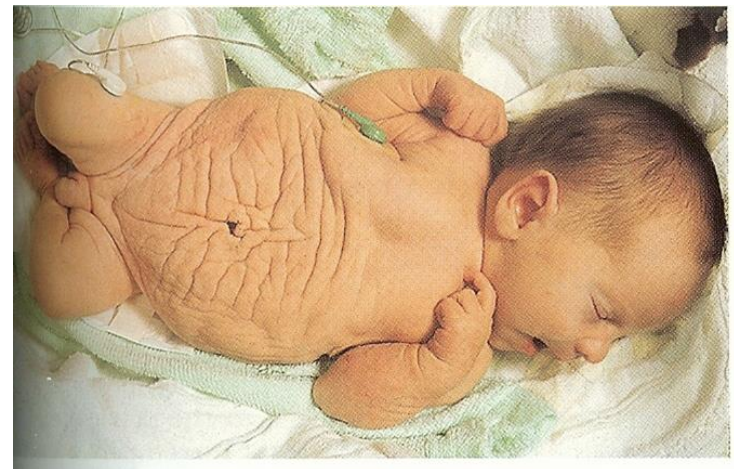
- Compostos organoclorados , ftalatos, dietilstilbestrol
- Tabagismo materno
- Alcoolismo materno (?)
- Analgésicos
- (...)



Etiologia

□ Fatores anatómicos

- Anomalias congénitas urológicas ou da parede abdominal
 - Hipospádias
 - Extrofia da bexiga
 - Síndrome de *prune-belly*, gastrosquísis, onfalocelo
 - Diminuição da pressão intra-abdominal



Etiologia

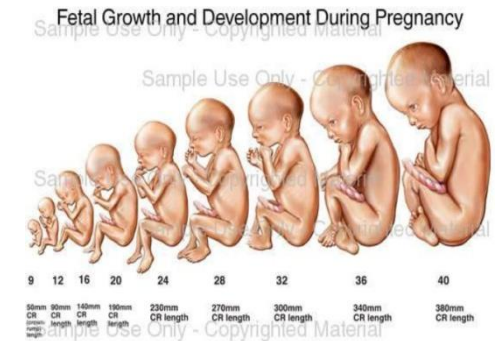
- Fatores genéticos
 - Mutações genes INSL3 e RXP2
 - Mutações gene recetor dos androgénios (AR)- síndromes de insensibilidade aos androgénios-- > anomalias da diferenciação sexual
 - Associação com cromossomopatias (*S. Klinefelter*)
 - Risco de repetição familiar
 - Risco 4-6 x superior se história familiar positiva (pai ou irmão)



Avaliação clínica

□ Anamnese

- ▣ Idade gestacional
- ▣ Peso ao nascer
- ▣ Origem étnica
- ▣ Antecedentes familiares de criptorquidia ou de hipogonadismo hipogonadotrófico
- ▣ Tabagismo materno ou exposição a outros potenciais disruptores endócrinos



Avaliação clínica

□ Exame objetivo

■ Somatometria

■ Presença de micropénis

- Excluir hipogonadismo hipogonadotrófico

■ Características escrotais

- Escroto liso/ pouco rugoso, confirma que os testículos nunca estiveram em posição normal

■ Presença de anomalias da linha média (úvula bífida, incisivo central único) → Anomalias eixo hipotálamo-hipofisário

- Excluir hipogonadismo central



Avaliação clínica

□ Avaliação laboratorial

- Em todos os recém-nascidos fenotipicamente masculinos, mas sem gónadas palpáveis, bilateralmente
 - Fundamental excluír hiperplasia congénita da supra-renal

- Doseamento de 17-hidroxiprogesterona
- Ionograma
- Cariótipo



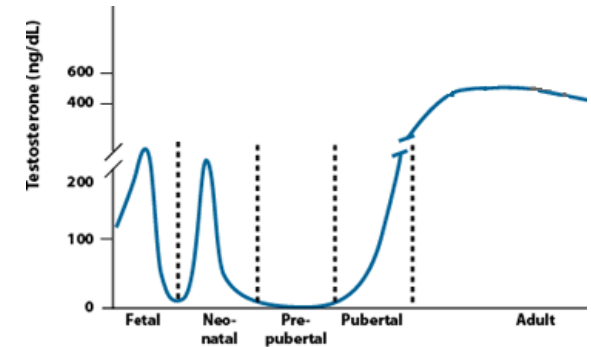
- Doseamentos de testosterona, AMH e inibina B ajudam a confirmar a presença de tecido testicular → Exclusão de anorquidia

Avaliação clínica

□ Avaliação laboratorial

- > 6 meses, os níveis de gonadotrofinas e testosterona fetais diminuem significativamente

- Doseamento de AMH normal tem um valor preditivo de 98% para a presença de tecido testicular
- Para avaliação da presença de tecido testicular/função testicular- secreção de testosterona
 - Prova de HCG - Vários protocolos
 - 2500 UI HCG, IM D1 e D4
 - Avaliação laboratorial em D7- Testosterona > 1ng/mL- Resposta positiva



Avaliação clínica

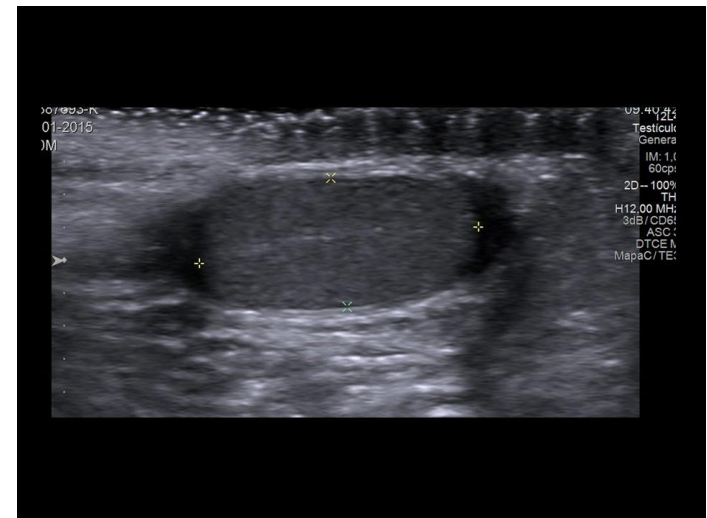
□ Imagiologia

■ A ecografia é o método mais utilizado

- Permite detetar testículos rudimentares nas bolsas com uma especificidade de 95%
- No entanto, a sua sensibilidade é baixa para a deteção dos testículos localizados no canal inguinal ou na cavidade abdominal

TAC e RMN

- Baixa sensibilidade



Tratamento

□ Objetivos

- Localização persistente do testículo no escroto, sem atrofia óbvia
- Espermatogénese adequada
- Prevenção do cancro testicular
- Idealmente < 6- 12 meses de vida



Tratamento

□ Tratamento hormonal

■ HCG

- Ação idêntica à LH, com alguma atividade residual semelhante à FSH
- Estimula a produção de androgénios pelas células de Leydig testiculares → Potencia a migração do testículo para a bolsa escrotal
- Vários esquemas posológicos possíveis
(250-1000 UI/dose, 2x/semana- 5 semanas)
- Taxas de sucesso 6-21% em estudos randomizados
- > sucesso em crianças mais velhas, com testículos em localização mais distal
- Efeitos adversos (!): aumento da pigmentação e rugosidade escrotal, pubarca e crescimento peniano; efeitos adversos sobre o crescimento (doses totais > 15.000 U)



Tratamento

□ Tratamento hormonal

■ Análogos GnRH

- Estimulam a secreção de gonadotrofinas, aumentando, dessa forma, a produção de testosterona pelas células de Leydig
- *Spray* nasal aprovado apenas na Europa para o tratamento da critorquidia
- Taxas de sucesso 6-38%, em estudos randomizados
- > Taxa de sucesso se associados à HCG

Tratamento

□ Tratamento hormonal

■ *American Urology Association* (2014)

- O tratamento hormonal não está recomendado

■ *Guidelines Europeias*

- Ausência de consenso sobre o tratamento hormonal como forma de promover a descida testicular
- Sugerem terapêutica hormonal nas situações de criptorquidia bilateral, sobretudo com o intuito de melhorar a fertilidade futura

Tratamento

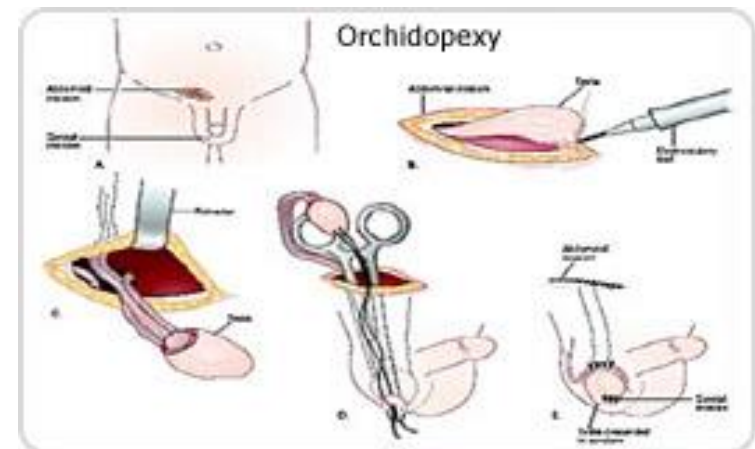
□ Orquidopexia

■ Laparoscópica

- Laparoscopia também pode ser usada com fins diagnósticos

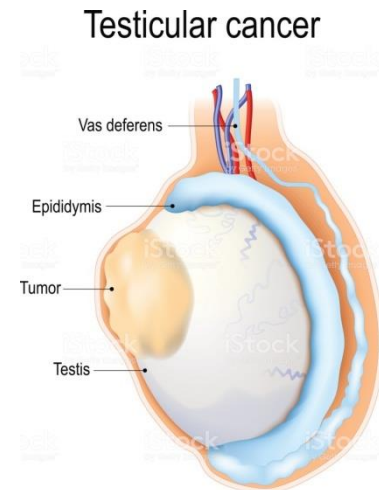
■ Convencional

■ Orquidectomia- Gónadas atroficas intra-abdominais



Prognóstico

- Risco de cancro testicular é 40x superior ao da população em geral
 - Este risco reduz-se significativamente quando a orquidopexia é atempada
 - Mas 25% dos tumores desenvolvem-se no testículo contralateral, não criptorquídico! – síndrome de disgenesia testicular (associação criptorquidia, infertilidade e cancro testicular)
 - Tumores mais comuns: seminoma e carcinoma embrionário
 - Idade de aparecimento: 20-40 anos.





Conclusões

- Criptorquidia é frequente em idade pediátrica
 - Importância da observação dos genitais em todas as consultas médicas
 - Criptorquidia “adquirida”
- Etiologia multifatorial mas...
- Sem dúvida doença endócrina!...



Conclusões

- A terapêutica hormonal não é consensual e tem uma baixa taxa de sucesso
- A resolução cirúrgica deve ocorrer entre 6-18 meses de idade



- O reposicionamento dos testículos no escroto reduz os problemas a longo prazo (infertilidade e cancro testicular) e permite um seguimento adequado (com auto-exame e palpação testicular).

Bibliografia

- Braga LH, Lorenzo AJ. Cryptorchidism: A practical review for all community healthcare providers. *Can Urol Ass J* 2017; 11(1-2 Suppl1): S26-32.
- Blanco S, Gottlieb S, Grinspon R, Rey R. Criptorquidia: desde a embriologia ao tratamento. *MÉD UIS*. 2015; 28 (3): 371-80.
- Cortes D, Holt R, de Knecht VE. Hormonal aspects of the pathogenesis and treatment of cryptorchidism. *Eur J Pediatric Surg*, 2016 Oct; 26(5): 409-417.
- Sepúlveda X, Egana PJL. Current management of non-palpable testes: a literature review and clinical results. *Transl Pediatrics* 2016; 5(4): 233-239.
- Gurney JK et al. Risk factors for cryptorchidism. *Nat Rev Urol*. 2017 September; 14 (9): 534-548.
- Zhang L et al. Maternal gestational smoking, diabetes, alcohol drinking, pre-pregnancy obesity and the risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* 10 (3): e0119006.
- Witchel S, Lee A. Endocrine Disorders in the Neonate. *Pediatric Endocrinology Sperling* 2014; 134-136.

CRIPTORQUIDIA UNI OU BILATERAL: PERSPETIVA ENDÓCRINA

Carla Pereira

Unidade de Endocrinologia

Coordenadora: Lurdes Sampaio

Serviço de Pediatria Médica

Diretora: Celeste Barreto

Departamento de Pediatria

Diretora: Ana Isabel Lopes