

016.0 5

A 73

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

CATEDRA CHIRURGIE, ORTOPEDIE ȘI ANESTEZIOLOGIE PEDIATRICĂ

Mircea-Aurel Ardelean Jana Bernic

AMBIGUITATEA SEXUALĂ CRIPTORHIDIA

Recomandări metodice

CHIȘINĂU
2014

A43

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

**Clinica de Chirurgie Pediatrică, Universitatea de Medicină „Paracelsus”,
Salzburg, Austria**

**Clinica de Chirurgie Pediatrică, Secția de urologie pediatrică,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău**

CATEDRA CHIRURGIE, ORTOPEDIE ȘI ANESTEZIOLOGIE PEDIATRICĂ

Mircea-Aurel Ardelean Jana Bernic

AMBIGUITATEA SEXUALĂ

CRIPTORHIDIA

Recomandări metodice

720959

INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU
CHIȘINĂU

SL2

CHIȘINĂU
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2014

Introducere

Organele genitale ambigue ale nou-născutului constituie o situație clinică delicată pentru părinți și medici. Părinții sunt stresați în fața situației neașteptate, iar medicii trebuie să decidă rapid ce investigații (unele urgente) sunt necesare și dacă e nevoie de o terapie imediată, ca de exemplu, la nou-născuții cu hiperplazie de corticosuprarenală, care au pierdere de sare.

Termenul *intersex* a fost folosit multă vreme pentru copiii cu organe genitale ambigue. Adaptată la evoluția socioumană, literatura de specialitate actuală recomandă renunțarea la termenii: *intersex*, *ambivalență sexuală*, *pseudohermafroditism*, *hermafroditism*. În 2005 s-a propus ca termenul *intersex*, considerat peiorativ, să fie înlocuit cu *disorders of sex differentiation (DSDs)*. În limba română, acest termen este tradus ca *tulburări/deranjamente ale diferențierii sexuale*. În literatura de specialitate din multe limbi, termenul englez *DSDs* a fost preluat ca atare și, probabil, el se va impune și în literatura de specialitate din limba română. Trebuie însă menționat că unii specialiști și unele persoane afectate nu agreează termenul *disorder*, considerându-l stigmatizant. De aceea, sunt preocupări continue de a găsi alți termeni, mai potriviți. Cel mai răspândit termen alternativ pentru *DSDs* este termenul *variații ale dezvoltării sexuale (variations of sex development – VSDs)*. Termenul *VSDs* este promovat în special de Milton Diamond și colegii lui de la Universitatea din Hawaii.

DSDs sunt definite ca afecțiuni congenitale asociate cu variații ale sexului cromozomial, gonadal sau anatomic.

Epidemiologie

Există puține date privind incidența *DSDs*. Se estimează că incidența generală a *DSDs* este de 1:5000 nou-născuți vii. Hiperplazia congenitală a glandelor suprarenale (CAH) și disgenezia gonadală mixtă (MGD) sunt cele mai comune cauze de *DSDs*, constituind peste 50% din toate cazurile de ambiguitate genitală în perioada de nou-născut.

Aprobat de Consiliul metodic central al IP USMF „Nicolae Testemițanu”;
proces-verbal nr. 1 din 24.10.2013

Autori:

Mircea-Aurel Ardelean – chirurg, Clinica de Chirurgie Pediatrică, Universitatea de Medicină „Paracelsus”, Salzburg, Austria
Jana Bernic – dr. hab. med., conf. univ., Clinica de Chirurgie Pediatrică, Secția de urologie pediatrică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău

Recenzenți:

Eva Gudumac – dr. hab. med., prof. univ., academician al AȘRM,
Om Emerit
Gheorghe Gâncu – dr. med., conferențiar universitar

Redactor: *Sofia Fleștor*

Machetare computerizată: *Iulia Don*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Ardelean, Mircea-Aurel.

Ambiguitatea sexuală. Criptorhidia: Recomandări metodice / Mircea-Aurel Ardelean, Jana Bernic; Inst. Publică Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Clinica de Chirurgie Pediatrică, Univ. de Medicină „Paracelsus”, Salzburg, Austria. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2014. – 36 p.

Bibliogr.: p. 36 (12 tit.). – 50 ex.

ISBN 978-9975-118-24-8.

616.68(076.5)

A 73

Rolul genelor în stabilirea sexului: gena SRY

Cea mai importantă genă în stabilirea sexului este localizată în partea distală a brațului scurt al cromozomului Y (fig 1). Este gena SRY (*sex-determining region Y*), care inițiază formarea testiculului (fig 2). Procesul diferențierii sexuale este foarte complex: multe alte gene situate pe cromozomii sexuali și pe autosomi contribuie la dezvoltarea embriologică a tractului genital.

S-a crezut că în absența cromozomului Y gonada primordială devine ovar. Însă, cercetările recente demonstrează că formarea ovarului nu este un proces complet pasiv: diferențierea normală și supraviețuirea ovarului necesită prezența a doi cromozomi X. La pacientele cu sindromul Turner (45, X), ovarele se transformă în cordoane fibroase, care nu produc celule germinale viabile.

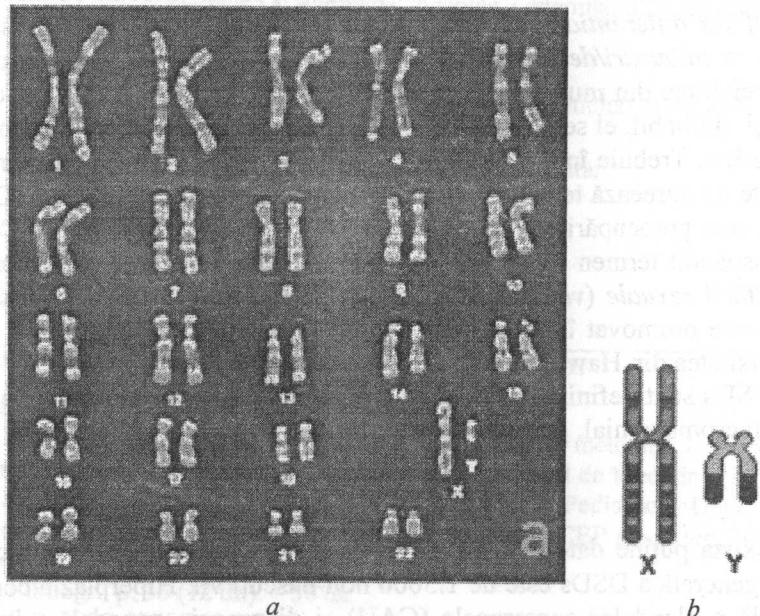


Fig. 1. a. Cariotip normal 46, XY. b. Y este cel mai mic din cei 46 de cromozomi.

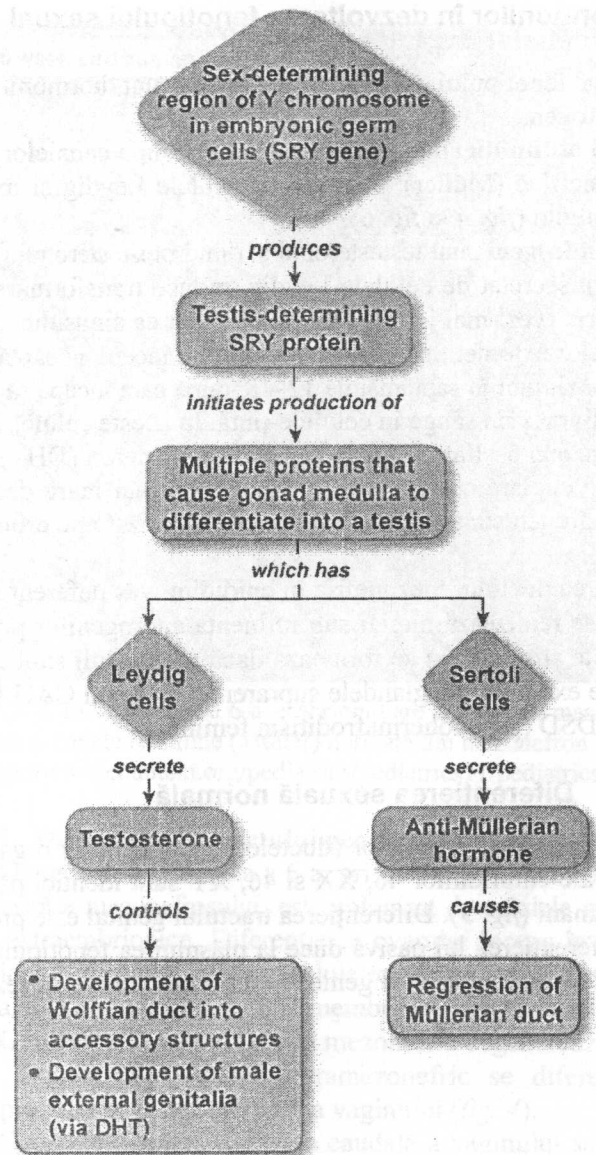


Fig. 2. SRY (*sex-determining region Y*) inițiază formarea testiculului.

Rolul hormonilor în dezvoltarea fenotipului sexual

În stabilirea fenotipului, cei mai importanți sunt hormonii anti-müllerian și androgen.

Hormonul antimüllerian (AMH) induce involuția canalelor (ductelor) paramezonefrice (Müller), stimulează celulele Leydig și inițiază coborârea testiculului (*fig. 4* și *fig. 6*).

Hormoni androgeni sunt testosteronul și dihidrotestosteronul (*fig. 4*). Testosteronul (T), secretat de celulele Leydig, induce transformarea canalului mezonefric (vezi mai jos) și produce virilizarea sinusului urogenital și a genitalelor externe. Secreția testosteronului începe în săptămâna a 9-a, crește la maximum în săptămânile 12–18, după care începe să scadă marcant. T este livrat prin sânge în celulele-țintă. În aceste celule, T este transformat de enzima 5-alfa-reductază în dihidrotestosteron (DHT), care are o afinitate de cuplare cu receptorii de androgen mai mare decât T. Receptorii de androgen sunt codificați de genele localizate pe cromozomul X.

Transformarea ductului mezonefric în epididim, vas deferent și veziculă seminală se realizează numai sub influența androgenilor produși de testicul. Aceste structuri nu se formează dacă androgenii sunt livrați din alte surse; de exemplu, de glandele suprarenale în cazul CAH la pacientele 46, XX DSD (pseudhermafroditism feminin).

Diferențierea sexuală normală

Precursorii gonadelor, canalelor (ductelor) genitale și ai organelor genitale externe ale embrionilor 46, XX și 46, XY sunt identici până la vârsta de 6 săptămâni (*fig. 3*). Diferențierea tractului genital este programată genetic: diferențierea lui pasivă duce la plâsmuirea fenotipului feminin. Intervenția anumitor factori genetici și hormonali are ca rezultat fenotipul masculin.

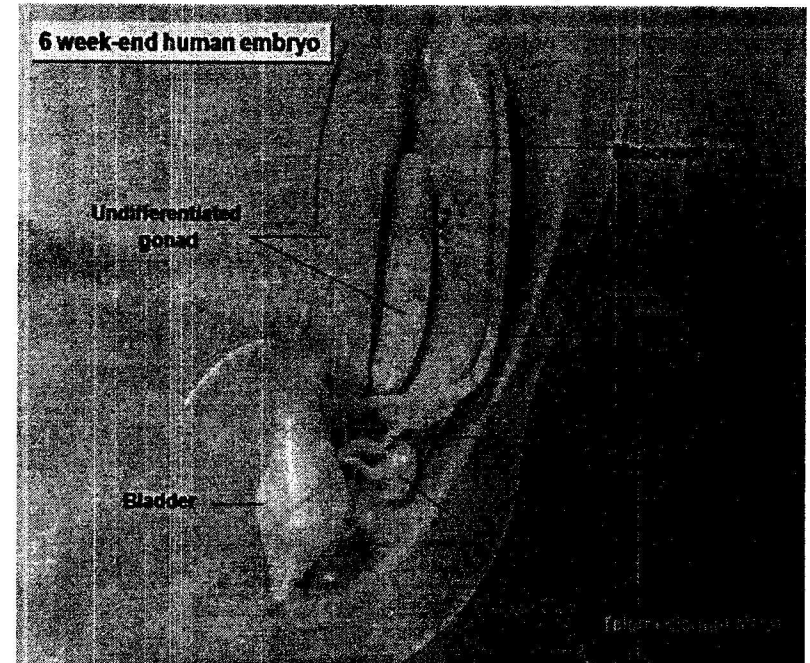


Fig. 3. În săptămâna a 6-a, embrionul are atât canale masculine (Wolf), cât și canale feminine (Müller) derivate din mezonefron (preluare din: <http://www.endotext.org/pediatrics/pediatrics11/pediatricsframe11.htm>).

1. Diferențierea tractului genital feminin

Ovarul. În săptămâna a 6-a, primordiumul gonadal, situat pe partea anterioară a mezonefrosului, este colonizat de celulele germinale primordiale extraembrionice. Diferențierea ovarului începe în săptămâna a 6-a embrionară din interacțiunea celulelor germinale primordiale cu creasta genitală. Din săptămâna a 12-a, membrana granuloasă produce estrogeni.

Genitalele interne. Ductul mezonefric degenerază în săptămâna a 10-a. Concomitent, ductul paramezonefric se diferențiază în tubul Fallopio, uter și partea cranială a vaginului (*fig. 4*).

Genitalele externe. Partea caudală a vaginului se dezvoltă din sinusul urogenital (*fig. 5*). Până în săptămâna a 8-a, genitalele externe ale ambelor sexe sunt identice (*fig. 6*). Diferențierea genitalelor spre fenotipul feminin se produce fără stimulare endocrină. O comisură dorsală se formează între proeminențele labioscrotale. Tuberculul genital devine

clitoris, cutele genitale ale uretrei devin labii mici, iar proeminențele labioscrotale devin labii mari (fig. 6).

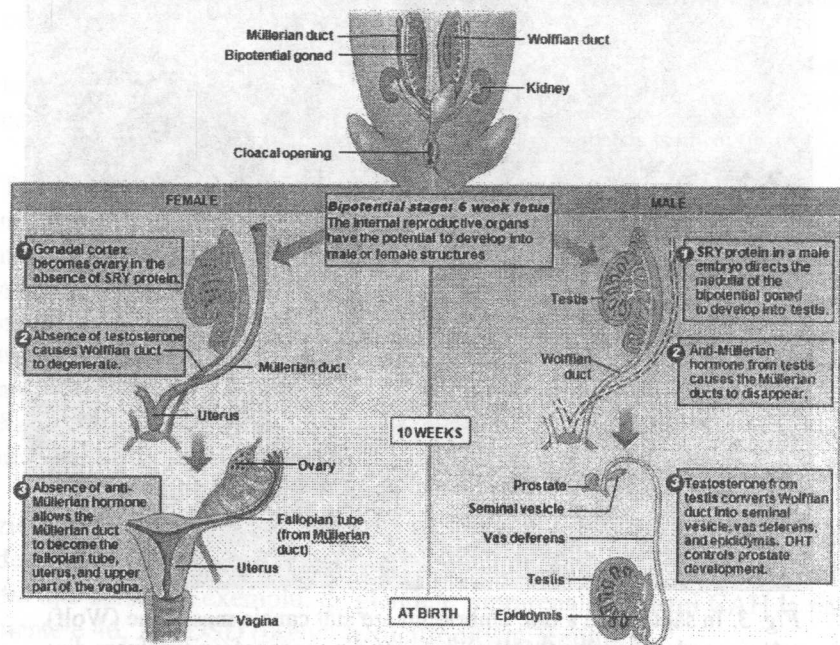


Fig. 4. Dezvoltarea embrionară a organelor genitale interne feminine și masculine (preluare din: faculty.sdmiramar.edu/ chapter 26a).

2. Diferențierea tractului genital masculin

Testiculul. Diferențierea testiculară e inițiată în săptămâna a 7-a, când celulele pre-Sertoli se organizează, formând tubii seminiferi și inițiind secreția unei glicoproteine, numită *AMH* (fig. 4). Celulele Leydig apar în săptămâna a 8-a, înmulțindu-se până în săptămâna a 14-a. Ele produc androgeni. Numărul lor rămâne stabil până în săptămâna a 24-a, apoi scade. La naștere (și până la pubertate), testiculul conține puține celule Leydig. Celulele Leydig proliferază în testiculul pubertar.

Genitalele interne. În stadiul nediferențiat, atât embrionii XX, cât și embrionii XY au canale Wolff (mezonefrice) și canale Müller (paramezonefrice). La embrionii XY, sub influența AMH, canalele Müller involuează în săptămânile 8-12. În aceeași perioadă, androgenii secretați de testicul induc transformarea canalului mezonefric în epididim, vas

deferent și vezicula seminală. Prostata se dezvoltă în jurul capătului distal al canalelor mezonefrice, iar utriculul – la joncțiunea celor două canale cu sinusul urogenital (fig. 4 și fig. 5).

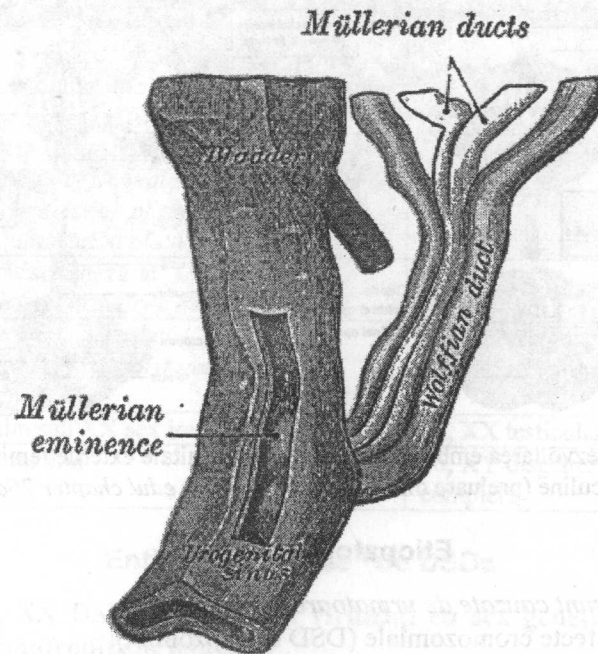


Fig. 5. Sinus urogenitali (Gray's anatomy).

Genitalele externe. În stadiul nediferențiat, embrionii XX și XY au un tubercul genital și un pli urogenital (*fissura urogenitalis*, *urogenital slit*) mărginit de plicile uretrale și de proeminențele labioscrotale (fig. 8). Sub acțiunea androgenilor, tuberculul genital se alungește, plicile uretrale se unesc peste pliul uretral, pentru a crea uretra peniană înconjurată de corpul spongios. Proeminențele labioscrotale fuzionează spre posterior, formând scrotul. Diferențierea anatomică masculină este completă în săptămâna a 13-a de gestație, cu excepția coborârii testiculelor, care continuă până în săptămânile 30-38. Creșterea penisului continuă din săptămâna a 20-a și până la naștere (fig. 6).

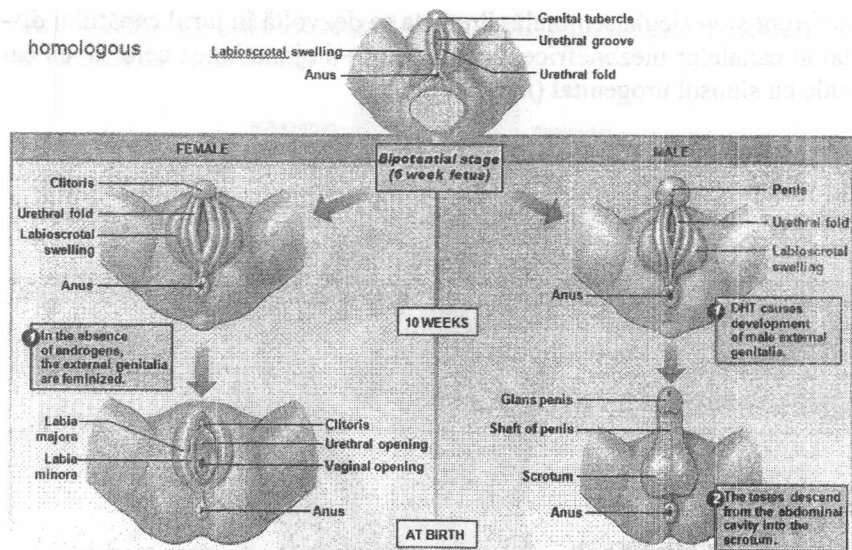


Fig. 6. Dezvoltarea embrionară a organelor genitale externe feminine și masculine (preluare din: *faculty.sdmiramar.edu/ chapter 26a*).

Etiopatogenia DSDs

DSDs sunt cauzate de următoarele mecanisme:

- defecte cromozomiale (DSD cromozomial);
- anomalii ale gonadelor (DSD gonadal);
- defecte de sinteză a hormonilor sexuali și defecte ale receptorilor hormonal (DSD fenotipic/anatomic);
- cauze teratogene.

Cauzele DSDs nu pot fi diagnosticate la toți indivizii, mai ales la copiii cu genitale ambigue, la care cromozomul Y este prezent.

Clasificarea variațiilor sexuale

Cu excepția situațiilor în care atât țesutul ovarian, cât și cel testicular sunt prezente (DSD ovotesticular sau hermafroditism adevărat), DSD pot fi încadrate în două categorii:

- virilizare în exces a fătului 46, XX care este expus la androgeni;
- virilizare insuficientă a fătului 46, XY.

DSDs: nomenclatură și clasificare

Denumirea veche	Denumirea actuală
Intersex	DSD
Pseudohermafroditism feminin (în literatura engleză: <i>female pseudohermaphrodite, overvirilization of an XX female, and masculinization of an XX female</i>)	46, XX DSD
Pseudohermafroditism masculin (în literatura engleză: <i>male pseudohermaphrodite, undervirilization of an XY male, and undermasculinization of an XY male</i>)	46, XY DSD
Hermafroditism adevărat (în literatura engleză: <i>true hermaphrodite</i>)	Disgenezie ovotesticulară
Disgenezie gonadală mixtă (în literatura engleză: <i>mixt gonadal dysgenesis</i>)	Disgenezie gonadală mixtă (MGD) neschimbată
XX masculin sau XX sex ireversibil	46, XX testicular DSD
XY sex ireversibil	46, XY disgenezie gonadală completă

Entități „specifice” de DSDs

1. 46, XX DSD (nou-născuți virilizați cu sex genetic feminin, pseudohermafroditism feminin)

Fetițele prezintă diferite grade de virilizare (masculinizare) datorită expunerii intrauterine la androgeni. Genitalele externe sunt ambigue: de la clitoromegalie moderată până la un falus masculin normal. Gonadele nu pot fi palpate. Ovariele și genitalele interne (tubul uterin, uterul și vaginul proximal) sunt normale.

1.1. 46, XX DSD în CAH (hiperplazia congenitală a glandelor suprarenale). În Europa, aproximativ 80% din copiii cu genitale ambigue au CAH. În patogenie sunt implicate trei enzime necesare pentru sinteza de cortizol și aldosteron: 21-hidroxilaza, 11β-hidroxilaza și 3β-hidrosteroid dehidrogenaza. Deficiența uneia dintre aceste enzime duce la sinteza crescută de hormoni adrenocorticotropi (ACTH), care, la rândul lor, stimulează sinteza crescută de precursori ai androgenilor de către suprarenale (fig. 7).

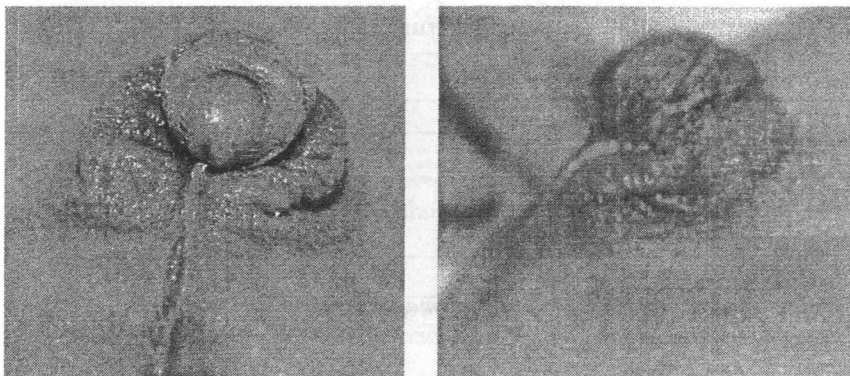


Fig. 7. 46, XX DSD în hiperplazia congenitală a glandelor suprarenale.

Deficitul de 21-hidroxilază este cea mai frecventă cauză a CAH (1:15 000 de nou-născuți). El se diagnostichează prin valori crescute ale 17-alfa-hidroxiprogesteronului în ser. Se poate diagnostica prenatal. Terapia prenatală se face cu dexametazonă din săptămâna a 9-a până în săptămâna a 11-a. Dexametazona suprimă axul hipofizo-suprarenal. Jumătate din pacienți au forme de CAH cu pierdere de sare, care poate constitui o urgență neonatală. Se instituie tratamentul de substituție cu glucoși mineralocorticoizi.

Deficitul de 11 β -hidroxilază este o cauză rară de CAH asociată cu virilizare accentuată. Acești pacienți pierd potasiu, dar au retenție de sare. Unii pacienți pot prezenta hipoglicemie și răspuns defectuos la stres. Diagnosticul se pune prin demonstrarea valorilor crescute ale 11-dioxi-cortizolului în ser. Diagnosticul prenatal se poate face la frați sau descendenți ai persoanelor afectate. Tratamentul prenatal se face cu dexametazonă, ca și la pacienții cu deficit de 21-hidroxilază.

Deficitul de 3 β -hidrosteroid-dehidrogenază este cea mai rară cauză de CAH. Virilizarea este moderată, dar pierderea de sare și hiponatremia sunt severe. Diagnosticul se pune prin valorile crescute în ser ale următorilor hormoni: dehidroepiandrosteron, 17-hidroxipregnonon și ACTH. Tratamentul este similar cu cel al deficitului de 21-hidroxilază.

1.2. 46, XX DSD în deficitul de estrogen-sintetază (ES). ES (aromataza) prezentă în placentă este implicată în sinteza de estrogeni din precursorii androgenici. Deficitul de ES duce la acumulare de androgeni, care induc virilizarea fătului.

1.3. 46, XX DSD cauzat de androgenii materni se întâlnește rar, având cauze endocrine ori teratogene.

Cauzele endocrine: tumori materne de suprarenale sau ovare secretoare de androgeni; tratamentul femeii gravide cu progesteroni.

Cauzele teratogene pot produce hipertrofia izolată a clitorisului și anomalii asociate cu sinusul urogenital și anomalii cloacale.

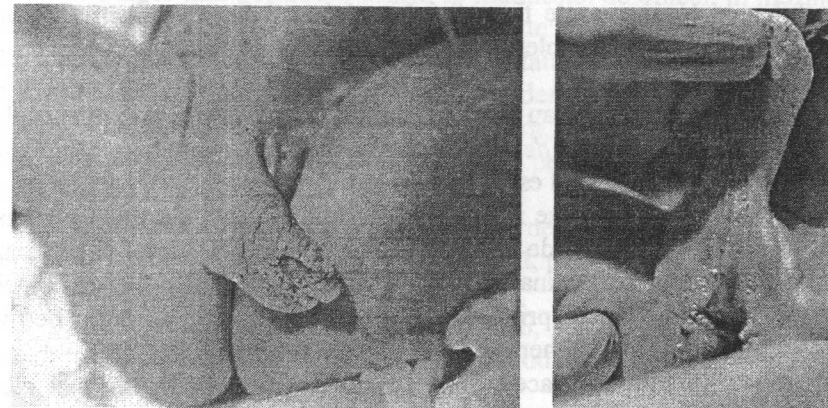


Fig. 8. 46, XX DSD de cauză teratogenă.

2. 46, XY DSD (nou-născuți hipovirilizați cu sex genetic masculin; pseudohermafroditism masculin)

Indivizii afectați prezintă diferite grade de hipovirilizare datorită fie defectelor în producerea sau metabolismul androgenilor, fie defectelor receptorilor de androgeni.

2.1. Defectul de sinteză a testosteronului se întâlnește în cazul disgeneziei testiculare, aplaziei celulelor Leydig, dar și la indivizi cu testicule normale morfologic, însă cu deficit de sinteză a testosteronului din cauza unui blocaj enzimatic, deficit de 17-hidroxisteroid dehidrogenază. Aspectul clinic se aseamănă cu cel al copiilor cu rezistență la androgen.

2.2. Defectul de sinteză a DHT. Convertirea testosteronului în DHT este realizată de 5-alfa-reductază. Virilizarea secundară poate apărea la pubertate, dar penisul rămâne mic. Indivizii nu sunt fertili. Defectul este prezent aproape exclusiv la indivizi din comunități cosanguine din Republica Dominicană.

2.3. 46, XY DSD în defectele receptorilor de androgeni. Sindromul de rezistență la androgen (*androgen insensitivity syndrom – AIS*) reprezintă o condiție transmisă recesiv. Gena defectă (prin mutație) este localizată pe brațul lung al cromozomului X (provenit de la mamă). Persoanele afectate au testicule cu sinteza normală sau crescută de testosteron și conversie normală a testosteronului în dihidrotestosteron. Defectul receptorului poate fi parțial (*parțial androgen insensitivity syndrome – PAIS*) sau complet (*complete androgen insensitivity syndrome – CAIS*).

În PAIS, pacienții au grade variabile de virilizare, micropenis. În CAIS (numit și *sindrom de feminizare testiculară*), genitalele externe au fenotip feminin. Vaginul este scurt.

Genitalele masculine interne se dezvoltă normal. Ca urmare a sintezei normale de AMH de către testiculul fetal, tubii, uterul și cervixul lipsesc (involuție determinată de AMH). Diagnosticul se pune, de obicei, la pubertate (amenoree primară) sau în timpul operației pentru hernia inghinală, când în sacul herniar se descoperă testiculul.

Femeile adulte cu acest sindrom tind să fie mai înalte, mai ales datorită pubertății instalate tardiv. Dezvoltarea sânilor este peste medie. Lipsa răspunsului la androgeni suprimă dezvoltarea pilozității pubiene, axilare, a mustății și bărbii. În schimb, părul de pe scalp este mai bogat decât de obicei.

2.4. 46, XY DSD în deficiența sintezei AMH și a defectelor de receptor pentru AMH (*persistent müllerian duct syndrome – PMDS*). Genitalele externe au fenotip masculin. Genitalele interne feminine (vaginul superior, uterul și tubii) persistă. Testiculele sunt, de obicei, necoborâte, iar orhidopexia este adesea dificilă din cauza aderenței deferentului la structurile mülleriene. Fertilitatea acestor indivizi este foarte scăzută. Diagnosticul se pune, de obicei, cu ocazia operației pentru testiculele necoborâte.

2.5. 46, XY în anomalii congenitale. Aici sunt încadrați copiii cu hipospadias sever (și testicule necoborâte) și copiii cu extrofie de cloacă. (Unii autori încadrează aici și alți indivizi, cum ar fi: toți copiii cu hipospadias, cu extrofie de vezică și cu epispadias).

2.6. 46, XY DSD idiopatic a fost denumit, în trecut, *pseudohermafroditism masculin idiopatic*. De fapt, este cazul a circa 50% din indivizii cu 46, XY la care încă nu pot fi găsite nici deficiente hormonale și nici anomalii genetice.

3. Disgenezia gonadală

Termenul *disgenezie gonadală* se folosește pentru a descrie o anomalie în care testiculul sau ovarul persistă ca și cordoane gonadale non-funcționale (*streak gonad*). Indivizii cu disgenezie gonadală parțială unilaterală sau bilaterală vor avea ambiguitate sexuală de diferite grade.

3.1. Disgenezia gonadală mixtă se întâlnește, de obicei, în mozaicismul 45, X/46, XY. Indivizii au gonade mixte: pe o parte poate fi găsit un testicul inghinal cu funcție endocrină limitată, iar pe cealaltă parte – un cordon gonadal disgenetic cu persistența derivatelor mülleriene. Genitalele externe au fenotip variabil, predominant feminin. În unele cazuri însă, se poate constata o virilizare suficientă pentru a încadra și educa copilul în sexul masculin.

3.2. Disgenezia ovarină (sindromul Turner: 45, X sau mozaicism 45, X/46, XX) nu creează ambiguitate sexuală, pentru că nu există țesuturi ce conțin cromozomul Y.

3.3. Disgenezia testiculară. Un fetus 46, XY cu disgenezie testiculară totală bilaterală la care testiculul nu produce testosteron și AMH va avea în final un fenotip feminin complet.

3.4. Disgenezia ovotesticulară. Indivizii posedă țesut testicular și ovarian fie în gonade separate, fie în aceeași gonadă (*ovotestis*). Aceste persoane sunt hermafrodiți adevărați cu genitale ambigue (*fig. 9*).

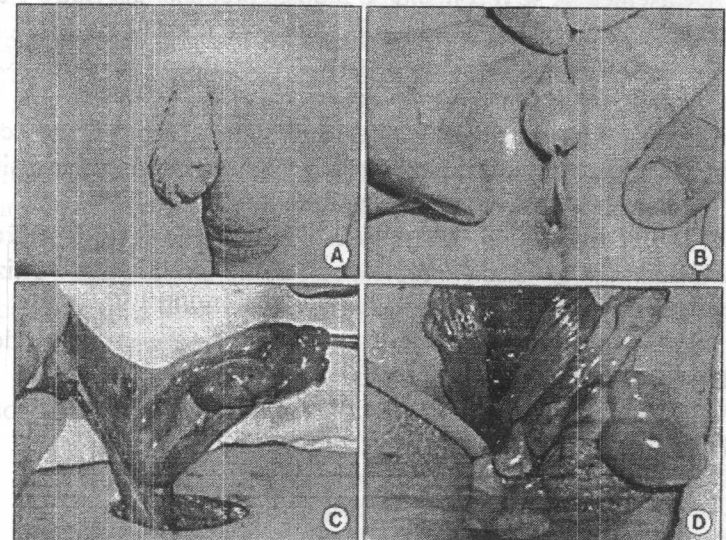


Fig. 9. Ovotesticular DSD (Korean J. Urol. 53:1-8. 2012).

Condiția poate fi întâlnită cu următoarele cariotipuri: 46, XX/46, XY, 46, XX si 46, XY. Diagnosticul se pune prin excluderea altor cauze de DSD și este confirmat prin examinarea macroscopică și microscopică a gonadelor. Fenotipul este variabil și asimetric. Alegerea sexului este dificilă și trebuie decisă în funcție de potențialul funcțional. În cazul adoptării sexului feminin, orhiectomia este necesară. La aceste paciente se poate constata instalarea pubertății la o vârstă adecvată și chiar posibilitatea de a avea sarcină. În cazul adoptării sexului masculin, inducerea pubertății poate necesita tratament hormonal.

3.5. Sindromul Klinefelter. Acești indivizi au disgenezie testiculară cu fenotip masculin înainte de pubertate. După pubertate devin înalți, au pilozitate facială redusă, distribuție feminină a țesutului gras și testicule mici de consistență crescută. Acești pacienți pot dezvolta ginecomastie sau pot avea cancer de sân.

4. Gonadele și cordoanele gonadale disgenetice au risc crescut de malignizare!

4.1. Indivizii 45, X/46, XY și 46, XY crescuți în sexul masculin:

- Disgenezie gonadală cu hipovirilizare moderată: vor fi sfătuiți să se autoexamineze la fiecare 3 luni și să aibă o examinare ecografică anuală. De asemenea, se recomandă o biopsie prepubertală (între 1 an și 9 ani sau în cadrul orhidopexiei) și o biopsie postpubertală (la 17-25 ani). În caz de rezultat suspect, stadii precanceroase sau cancer în situ (CIS), se va efectua gonadectomie sau iradiere.

- Disgenezie gonadală cu genitale ambigue cu hipovirilizare accentuată: în aceste cazuri cu producție insuficientă de hormoni, necesitând substituția hormonală, se recomandă gonadectomia.

4.2. Indivizii 45, X/46, XY și 46, XY crescuți în sexul feminin:

- Disgenezie gonadală completă cu fenotip feminin fără virilizare: se recomandă gonadectomia la punerea diagnosticului.

- Disgenezie gonadală parțială cu fenotip feminin cu semne de virilizare: se recomandă gonadectomia la stabilirea diagnosticului.

- Disgenezie gonadală cu genitale ambigue: se recomandă gonadectomia.

4.3. Indivizii cu defect de sinteză a testosteronului și PAIS crescuți în sexul masculin:

- orhidopexie, autoexaminare la fiecare 3 luni, examinare ecografică anuală la și după pubertate;

- biopsie testiculară bilaterală, postpubertală, gonadectomie sau iradiere în caz de CIS;

- repetarea biopsiei testiculare bilaterale după 10 ani;

- eventual gonadectomie spre evitarea ginecomastiei sau la indivizii cu terapie substituțională cu testosteron.

4.4. Indivizii cu defect de sinteză a testosteronului și PAIS crescuți în sexul feminin:

- se recomandă gonadectomia prepubertală.

4.5. Indivizii cu CAIS:

- decizia trebuie luată împreună cu persoana afectată: gonadectomie postpubertală sau controale MRI;

- dacă gonadele sunt situate inghinal, ele pot fi lăsate acolo, pot fi plasate intraabdominal, intralabial sau extirpate.

Investigațiile nou-născuților cu DSDs

Investigațiile nou-născuților cu DSDs trebuie să aibă două obiective.

1. Stabilirea unui diagnostic cât mai precis, care să permită încadrarea copilului în genul adecvat (sau cel mai adecvat) pentru el. Înregistrarea oficială a sexului copilului nu trebuie făcută până când nou-născutul nu a fost examinat complet.

2. Depistarea dezechilibrelor metabolice, care pot duce la moartea copilului, dacă nu sunt tratate. Este cazul mai ales al nou-născuților cu sindrom adrenogenital (pierdere de sare!).

1. Examinarea clinică

Anamneza trebuie să depisteze cazuri asemănătoare în familie, în special la frați și surori, și trebuie să consemneze evoluția sarcinii.

Examenul obiectiv al nou-născutului se va concentra pe:

- aspectul genitalelor externe, cu descrierea falusului (lungime, diametru, prezența cordeei), descrierea scrotului sau a labioscrotului, prezența sau absența gonadelor de fiecare parte; se vor înregistra culoarea (prezența pigmentației) și rugozitățile pielii genitale, numărul de orificii prezente la perineu; pe cât e posibil, aspectul genitalelor trebuie încadrat în clasificarea Prader (*fig. 10*);

- prezența anomaliilor altor aparate/sisteme care indică o probabilă cauză teratogenă.

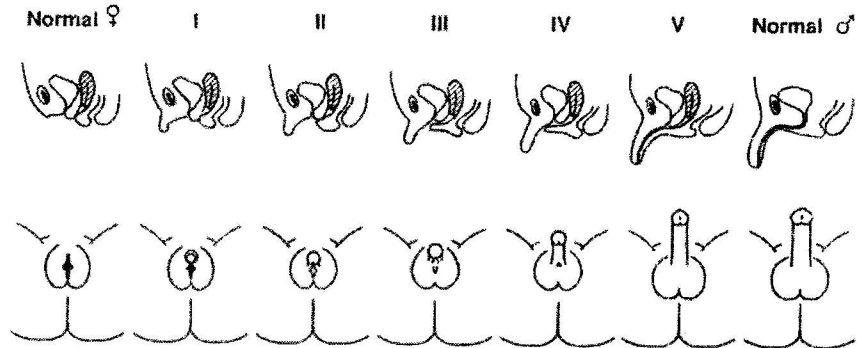


Fig. 10. Clasificarea Prader pentru CAH (pentru PAIS stadializarea se face invers).

Criteriile care sugerează DSD:

- ambiguitate genitală evidentă;
- genitale externe de aspect masculin cu testicul necoborât bilateral, hipospadias perineal izolat sau orice formă de hipospadias cu un testicul necoborât;
- genitale externe de aspect feminin cu hipertrofie de clitoris sau cu fuziune posterioară a labiilor, sau cu formațiune palpabilă inghinală sau labială (testicule herniate);
- discordanța dintre aparența genitalelor externe și cariotipul prenatal.

În general, aspectul simetric al genitalelor sugerează etiologia hormonală (CAH), iar aspectul asimetric va sugera o anomalie cromozomială (de ex. 45, X/46, XY – disgenezie gonadală mixtă). Majoritatea nou-născuților cu anomalii cromozomiale nu au probleme după naștere, dar copiii cu CAH care pierd sare sunt în pericol de moarte, dacă nu sunt diagnosticați.

Dacă diagnosticul de DSD nu s-a făcut imediat după naștere, atunci pacienții cu DSD se vor prezenta mai târziu cu următoarele simptome:

- hernie inghinală sau virilizare la fete/femei;
- amenoree primară (de exemplu, la indivizii cu CAIS);
- ginecomastie la băieți;
- pubertate incompletă sau întârziată.

2. Examinările imediate ale nou-născuților cu DSDs sau cu suspiciune de DSDs.

Determinarea electroliților plasmatici (de urgență la pacienții suspecți de a avea CAH):

- analiza de 17-hidroxiprogesteron, testosteron, gonadotropină, AMH;
- analiza cariotipului;
- imagistica (ecografie).

Rezultatele acestor examinări trebuie avute în primele 48 de ore.

3. Alte examinări hormonale (în funcție de condiția copilului):

- determinarea: 17-hidroxipregnenolone, 11-deoxicortizol, ACTH, dehidroepiandrosteron (DHEA);
- determinarea nivelului bazal al testosteronului plasmatic și a nivelului testosteronului după stimulare cu gonadotropină corionică umană (hCG);
- stimularea cu ACTH.

4. Analiza DNA pentru detectarea mutațiilor genetice specifice; determinarea activității receptorilor de androgen în fibroblastele pielii genitale și a capacității de cuplare între androgeni și receptori.

5. Imagistica

5.1. Ecografia poate identifica gonadele și uterul în pelvis. La copiii hipovirilizați de sex masculin pot fi decelate resturi ale canalului müllerian.

5.2. Genitograma (sinograma) se obține prin introducerea substanței de contrast cu ajutorul unui cateter în sinusul urogenital, vagin sau uretră. Genitograma demonstrează anatomia sinusului urogenital și joncțiunea dintre vagin (sau structurile mülleriene) și uretră. Este posibil să se vizualizeze colul uterin, tubii uterini sau ductele deferente. Informația astfel obținută ajută la planificarea reconstrucției chirurgicale a uretrei și genitalelor.

5.3. Rezonanța magnetică este o metodă valoroasă de identificare a anatomiei la copiii mari, în timp ce la copiii mici structurile sunt mai greu de identificat. În plus, la aceștia din urmă, examinarea poate fi făcută numai în anestezie generală, pentru a preveni artefactele date de mișcările copilului.

6. Informații foarte prețioase se obțin prin examinarea endoscopică (uretrrocistoscopia și vaginoscopia), prin examinarea laparoscopică (uter, tubi, gonade) și, în unele cazuri, prin laparotomie cu biopsia gonadelor. Prin biopsia cutanată a pielii genitale cu cultivarea fibroblastelor, pentru studierea activității de cuplare (binding) a androgenilor, se stabilește severitatea AIS (în CAIS nu există cuplare).

Caracteristicile diagnostice ale DSDs

Când la examinarea clinică se constată ambiguitate sexuală cu gonade nepalpabile, diagnosticul cel mai probabil este CAH. Un nivel crescut al 17-hidroxiprogesteronului asociat cu identificarea ecografică a uterului și ovarelor confirmă diagnosticul de CAH. Cariotipul (determinarea căruia durează 2-3 zile) va confirma genotipul XX.

Gonadele palpabile la copiii cu 45, X/46, XY orientează spre diagnosticul de disgenezie gonadală mixtă, iar la cei cu cariotip 46, XX/46, XY – spre disgenezie ovotesticulară (hermafroditism adevărat).

Ambiguitatea sexuală simetrică la copiii cu 46, XY este sugestivă pentru PAIS.

Ambiguitatea sexuală cu prezența structurilor mülleriene (uter și tubi) indică absența AMH la copiii cu disgenezie gonadală mixtă și la cei cu disgenezie ovotesticulară.

Prezența structurilor mülleriene (uter și tubi) la copiii 46, XY indică deficiența AMH, dar acești copii nu au ambiguitate sexuală.

Absența structurilor mülleriene la copiii cu ambiguitate sexuală atestază activitatea normală a AMH și orientează diagnosticul spre 46, XY DSD (pseudohermafroditism masculin), datorat rezistenței la androgen sau, mai rar, blocajului sintezei de testosteron.

Încadrarea nou-născuților cu DSD în sexul feminin sau masculin (atribuirea sexului)

Decizia de atribuire a sexului în care copilul va fi crescut/educat trebuie amânată până la diagnosticarea precisă a formei de DSD. Un element important îl constituie potențialul funcțional și potențialul de reconstrucție anatomică a genitalelor.

Evaluarea funcțională ia ceva timp, în special când sunt necesare teste de stimulare cu hCG pentru determinarea testosteronului sau teste

de stimulare cu androgeni pentru a aprecia potențialul de dezvoltare a penisului.

Decizia asupra sexului copilului trebuie luată de către un „team” multidisciplinar experimentat. Odată cu luarea deciziei, trebuie stabilit un plan terapeutic cât mai precis. Decizia asupra sexului va fi comunicată părinților de către membrul/membrii echipei în care părinții au cea mai mare încredere. Expunerea viitoarelor terapii va fi făcută de către specialiștii în domeniu pe cât se poate în prezența „membrilor de încredere”. După luarea deciziei nu vor mai fi exprimate dubii privind sexul de creștere/educare al copilului (de exemplu, atribuirea numelor ambigue trebuie evitată). Atribuirea sexului trebuie să ia în considerare toate caracteristicile copilului. Totuși, există recomandări generale de atribuire a sexului.

46, XX DSD (pseudohermafroditism feminin). Acești copii sunt fetițe virilizate în cadrul CAH. Genitalele interne și ovarele sunt normale. Potențialul fertil este prezent. Acești copii vor fi crescuți/educați în sexul feminin.

46, XY DSD (pseudohermafroditism masculin). Decizia e mult mai greu de luat. Se recomandă atribuirea sexului masculin la copiii la care genitalele au fenotip masculin și la care există un răspuns pozitiv la stimularea cu androgeni. Copiii aceștia au, de obicei, hipospadias sever și criptorhidism bilateral.

Se recomandă atribuirea sexului masculin tuturor copiilor cu testicule funcționale și cu sensibilitate la androgeni normală, chiar dacă au penisul malformat sau nu-l au.

Se recomandă atribuirea sexului feminin când genitalele externe sunt predominant sau în întregime feminine și când nu există perspective de a construi un falus funcțional. Acesta este, de obicei, cazul copiilor 46, XY cu rezistență completă la androgeni (CAIS).

Disgenezia gonadală mixtă și disgenezia ovotesticulară (pseudohermafroditism adevărat). Sexul în care copiii vor fi crescuți/educați depinde de fenotip, în special de dimensiunile falusului și de capacitatea de a sintetiza sau de a nu sintetiza androgeni, demonstrată prin teste de stimulare. În general, se consideră că atribuirea sexului feminin este opțiunea cea mai bună. Dacă însă reconstrucția unui falus acceptabil este posibilă și dacă în gonade țesutul predominant este cel testicular, atunci atribuirea sexului masculin trebuie luată în considerare.

Considerațiile socioculturale pot influența, în multe societăți, decizia de atribuire a sexului. Este mai ales cazul unor copii virilizați 46, XX DSD (pseudhermafroditism feminin), care vor fi crescuți/educați în sexul masculin. Asta pentru că în acele societăți bărbații au, cel puțin teoretic, șanse mai mari decât femeile să ducă o viață independentă.

Considerații ale impregnării hormonale a creierului. Testosteronul secretat în sânge ajunge și la creier. Testosteronul este transformat în DHT și estradiol. Transformarea testosteronului în DHT este realizată de 5-alfa-reductază. Transformarea testosteronului în estradiol este mediată de aromatază. Estradiolul este considerat hormonul care masculinizează în cea mai mare măsură creierul. La embrionii feminini, alfa-fetoproteina se cuplează cu estradiolul și previne astfel masculinizarea creierului de către estradiol.

Atribuirea sexului trebuie să fie încheiată până la vârsta de 2 ani și nu mai trebuie schimbată decât la eventuala solicitare a pacientului.

Tratamentul hormonal

Va fi condus de către endocrinologii pediatri.

Tratamentul chirurgical

După stabilirea sexului, trebuie expus părinților un plan terapeutic precis, cu procedurile de reconstrucție chirurgicală și termenele la care aceste proceduri trebuie efectuate.

Decizia părinților e crucială. În ultimii ani, atât reconstrucția genitală la copii, cât și momentele în care tratamentul chirurgical ar trebui făcut sunt extrem de controversate.

Dacă părinții și medicii consideră că reconstrucția genitală este cea mai bună opțiune în interesul copilului, atunci **genitoplastia de feminizare** se recomandă să fie efectuată în primele 6 luni de viață. Este recomandat ca, în cazul confluențelor joase, vaginoplastia să se facă în același timp cu clitoroplastia. În formele cu confluență înaltă poate fi avantajos ca vaginoplastia să fie amânată până la instalarea menstruației. Anatomia vaginului se schimbă cu timpul, în special cu debutul menstruației, devenind mai mare, ceea ce poate ușura reconstrucția. În plus, dacă sunt necesare dilatații postoperatorii, ele vor fi efectuate mai bine de către o tânără motivată. Studii la distanță privind genitoplastia

de feminizare arată o incidență crescută a stenozei vaginale, care necesită corectare chirurgicală.

Reconstrucția organelor genitale la copiii care vor fi crescuți în sexul masculin se recomandă să fie făcută între 6 și 18 luni de viață.

1. Genitoplastia de feminizare

Clitoroplastia. Excizia corpiilor cavernoși cu prezervarea pediculilor neurovasculari are ca scop păstrarea senzației normale la nivelul glandului. Studii la distanță arată, din păcate, o morbiditate semnificativă cu denervarea, iar uneori chiar necrozarea glandului. Nu se cunoaște însă aproape nimic despre impactul psihologic asupra copilului și părinților atunci când părinții cresc/educă o fată care are un falus proeminent ce se aseamănă cu un penis. De aceea, specialiștii recomandă în continuare clitoroplastia de reducere la fetițele cu hipertrofie de clitoris.

Vaginoplastia și labioplastia sunt indicate la copiii cu sinus urogenital (SUG). La acești copii, de obicei, lipsesc labiile mici. La copiii cu fuziune posterioară a labiilor mari este necesară vaginoplastia. Uretra și vaginul se deschid proximal în sinusul urogenital (SUG), care, la rândul său, are o deschidere unică la perineu. Tipul de vaginoplastie depinde de localizarea anatomică a comunicării vaginului cu SUG.

Cele mai frecvente procedee de reconstrucție a vaginului:

- **Vaginoplastia „cut-back”.** Se indică în cazurile de fuzionare posterioară a labiilor. Dacă SUG este prezent, trebuie folosit un alt procedeu de vaginoplastie (vezi în continuare).

- **Vaginoplastia cu lambou cutanat,** descrisă de Fortunoff. Procedeu trebuie folosit numai în cazurile de confluență joasă între uretră și vagin. Un lambou cutanat de formă „omega” sau „U” inversat este avansat în SUG care a fost incizat posterior. Trebuie folosit izolat numai în cazul confluenței joase (SUG scurt). Procedeu deschide și lărgeste SUG, dar nu influențează confluența. Folosirea procedurii în cazul confluenței uretro-vaginale înalte are ca rezultat o uretră hipospadică, cu eliminarea urinei prin vagin, cu posibile infecții urinare și incontinență.

- **Vaginoplastia „pull through”.** În formele medii de confluență, coborârea vaginului după separarea de uretră a „pierdut teren” în ultimii ani, datorită dificultății separării vaginului de uretră. În unele forme de confluență înaltă, separarea vaginului de uretră este necesară; ea este ușurată dacă corectarea se începe cu mobilizarea urogenitală (vezi în

continuare). Dacă vaginul este prea scurt, sunt necesare lambouri cutanate sau segmente intestinale pentru construcția părții distale a vaginului.

- Vaginoplastia prin mobilizare urogenitală. În acest procedeu, SUG se disecă circumferențial și se mobilizează spre perineu. Excesul de sinus mobilizat se incizează longitudinal și se utilizează pentru reconstrucția vestibulului. În confluențele joase și medii (SUG cu o lungime de până la 3 cm) este suficientă mobilizarea urogenitală parțială (PUM), care presupune stoparea disecției spre cranial la nivelul ligamentului pubouretral. În acest procedeu, inervația vezicii și clitorisului este preservată. În confluențele înalte (SUG cu lungimea de peste 3 cm) este necesară o mobilizare urogenitală mai amplă, numită în literatură *mobilizare urogenitală totală* (TUM). TUM a fost introdusă de Pena în 1997 pentru mobilizarea sinusului urogenital în formele înalte de cloacă (Pena). Acest procedeu a dus la evitarea procedurii „pull through” în formele medii de confluență. În formele cu confluență înaltă se recomandă TUM care duce la o mai bună expunere a confluenței între uretră și vagin. Separarea vaginului de uretră devine astfel mai puțin dificilă.

- Substituția vaginală completă este necesară la pacientele fără vagin sau cu vagin rudimentar.

2. Genitoplastia de masculinizare

- Excizia structurilor mülleriene.
- Faloplastia. Reconstrucția hipospadiasului sever are ca scop obținerea unui penis drept, cu meatus uretral ototop și jet urinar normal. Majoritatea chirurgilor preferă corectarea în doi timpi operatori.

- Tratatamentul cu testosteron este necesar în cazurile de micropenis.
- Orhidopexia e necesară în majoritatea cazurilor.

3. Tratatamentul gonadal

- 46, XX DSD. Ovarele sunt normale, nu necesită tratament specific.

- 46, XY DSD. Testiculele trebuie extirpate în cazul în care copilul va fi crescut în sexul feminin (de ex. CAIS). Nu există o recomandare clară despre vârsta la care să se facă intervenția. Se crede că cea mai bună opțiune este orhiectomia după debutul pubertății.

- Disgenezia gonadală mixtă și disgenezia ovotesticulară. Biopsia gonadelor poate fi necesară pentru a defini natura și distribuția țesutului gonadal. Cordoanele gonadale (*streak gonads*) vor fi excizate. Țesutul

gonadal concordat cu sexul în care va fi crescut copilul va fi preservat. Substituția hormonală poate fi necesară la și după pubertate.

Datorită riscului de malignizare după pubertate, orice țesut testicular trebuie plasat în scrot, pentru a putea fi controlat cu regularitate. Acest aspect este foarte important la indivizii cu disgenezie gonadală mixtă și disgenezie ovotesticulară. Controlul este necesar pe tot parcursul vieții: autopalpare, ecografie, iar în caz de suspiciune se va efectua biopsie testiculară.

4. Persistența structurilor mülleriene PMDS (*persistent müllerian duct syndrome*)

Fenotipul genitalelor externe este masculin, foarte rar ambiguu. PMDS este un spectru de anomalii cuprins între un utricul prostatic mai larg și cazuri severe cu pseudovagin (vagin masculin) acompaniat de un uter rudimentar și tubi uterini. Anomalia este identificată în timpul investigațiilor pentru ambiguitate genitală sau prin cateterizare uretrovezicală în timpul corectării hipospadiasului. Simptomele la prezentare sunt: infecția (epididimita datorată refluxului în deferent), litiaza prin stagnarea urinei în utricul, pierdere de urină după micțiune, obstrucție a evacuării urinei și hemospermie. Diagnosticul se confirmă prin expunerea radiologică cu contrast, ecografie, RMN. Resturile mülleriene mici, asimptomatice se tratează conservator. Opțiunile terapeutice la pacienții simptomatici sunt incizia endoscopică și excizia resturilor mülleriene. Excizia se poate face transvezical cu incizie mediană a trigonului pentru expunerea resturilor mülleriene. O alta posibilitate este excizia prin abord laparoscopic.

Prognostic și supraveghere

Prognosticul acestor pacienți depinde de severitatea ambiguității, de deficitul hormonal și de prezența patologiilor asociate. Desigur că reconstrucția anatomică a genitalelor externe în concordanță cu sexul cromozomial la indivizii care nu au patologii asociate va permite o viață de bună calitate. Oricum, marea majoritate a acestor indivizi au probleme, unele chiar foarte complexe, care necesită supraveghere și tratament (tratamente medicamentoase substitutive, tratamente psihoterapeutice, psihologice și chirurgicale-plastice) de către echipe de specialiști pe tot parcursul vieții.

Bibliografie

1. Aaronson I.A., Aaronson A.J. *How should we classify intersex disorders?* J. Pediatr. Urol. 6:443-6, 2010.
2. Cools M. et al. *Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45, X/46, XY mosaicism.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 96: E1171-80, 2011.
3. Diamond M., Beh H. *Variations of Sex Development Instead of Disorders of Sex Development.* Arch. Dis. Child: Electronic Letter, 27 July 2006.
4. Hughes I.A. *Disorders of sex development: a new definition and classification.* Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 22:119-34. 2008.
5. Kim K.S., Kim J. *Disorders of sex development.* Korean J. Urol. 53:1-8. 2012.
6. Lottman H., Thomas D. *Disorders of sex development.* In: Essentials of paediatric urology, Informa UK Ltd, 275-293, 2008.
7. Peña A. *Total urogenital mobilization – an easier way to repair cloacas.* J. Pediatr. Surg. 32:263–268, 1997.
8. Rink R.C. et al. *Partial urogenital mobilization: A limited proximal dissection.* J. Pediatr. Urol. 3:35, 2006.
9. Von Prader A. *Der Genitalbefund beim pseudohermaproditus feminus des kongenitalen adrenogenitalen Syndromes.* Helv. Pediatr. Acta. 9: 231–248, 1954.
10. Warne G.L., Raza J. *Disorders of sex development (DSDs), their presentation and management in different cultures.* Rev. Endocr. Metab. Disord. 9:227–236, 2008.

CRIPTORHIDIA

Definiție: criptorhidism înseamnă testicul ascuns, obscur (l. gr.: *cryptos* – *ascuns*).

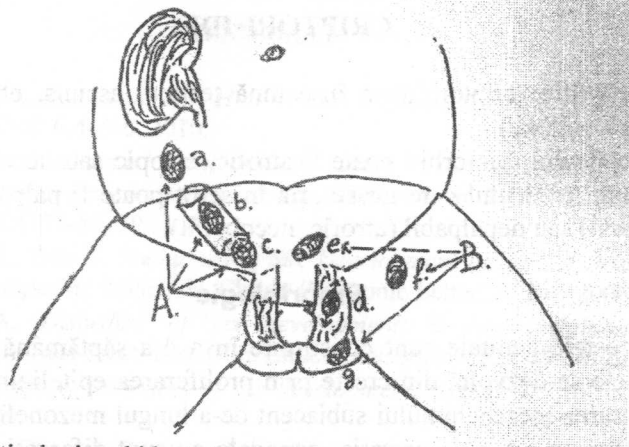
Testiculul criptorhidid poate fi atrofic, ectopic sau necoborât. Pe de altă parte, testiculul care nu se află în scrot poate fi palpabil (ectopic, necoborât) sau nepalpabil (atrofic, necoborât).

Embriologie

Crestele genitale sunt constituite în a 4-a săptămână de gestație. Gonadele se dezvoltă din creste prin proliferarea epiteliului celomic și condensarea mezenchimului subiacent de-a lungul mezonefrosului. Până în săptămâna a 6-a de gestație, gonadele nu sunt diferențiate. În săptămâna a 6-a – a 7-a se manifestă efectele genei TDF (*testis determining factor*) situată pe cromozomul Y. Sub acțiunea genei TDF, gonadele se diferențiază în testicule. În săptămânile a 8-a și a 9-a se dezvoltă celulele Sertoli, care secretă MIS (*müllerian inhibitory substance*). MIS cauzează regresia ductului müllerian. Începând cu săptămâna a 9-a, celulele Leydig produc testosteron, care stimulează dezvoltarea ductului wolffian. Coborârea testiculului din retroperitoneu se produce în trimestrul III (începând cu săptămâna a 28-a).

Clasificare

1. Testiculul necoborât reprezintă 93% din totalitatea testiculelor criptorhide. El este situat în afara scrotului, dar pe axa anatomică de coborâre. Testiculul necoborât poate fi palpabil sau nepalpabil (testicul abdominal și, uneori, cel situat în canalul inghinal). Testiculul necoborât palpabil poate fi retractil (poziție extrascrotală intermitentă datorată unui reflex cremasteric puternic) sau sigur necoborât (abdominal, în canalul inghinal, prescrotal, suprafascial – reclinat pe aponevroza oblicului extern).



Testicul criptorhid. A. Testicul necoborât : a – abdominal;

b – intracanal; c – la nivelul orificiului inghinal extern; d – retractil.

B. Testicul ectopic: e – pubian; f – femural; g – perineal.

2. Testiculul ectopic (4% din testiculul criptorhid) este situat în afara axei anatomice de coborâre: perineal, femural sau pubian. Testiculul ectopic este totdeauna palpabil și, de obicei, calitativ mai bun decât testiculul necoborât.

3. Atrofia testiculară este rară (3% din testiculul criptorhid), rezultând în urma torsiunii perinatale.

3.1. Atrofia testiculară unilaterală.

3.2. Atrofia/absența testiculară bilaterală.

3.2.1. În varianta „minimală”, testiculul a fost prezent până în săptămânile a 12-a – a 14-a de gestație, când masculinizarea este completă. Ca atare, la naștere, penisul și scrotul sunt normale. Anorhia este bilaterală și definită în literatura engleză ca **vanishing testis syndrom**. Cel mai probabil, acest sindrom este rezultatul torsiunii perinatale (2).

3.2.2. Dacă funcția testiculară este pierdută înainte de săptămâna a 8-a a dezvoltării intrauterine, atunci diferențierea sexuală este afectată. Nou-născutul afectat are organe genitale de aspect intersexual sau chiar feminin.

Incidența și evoluția naturală

La naștere, 4% din numărul nou-născuților de sex masculin au criptorhidism, din care 15% – bilateral. Până la 9 luni, în majoritatea cazurilor, testiculele coboară spontan, așa că la această vârstă doar 1% din bieiții au criptorhidism. Situația rămâne stabilă, incidența de 1% fiind găsită și la bieiții de peste 1 an (2). Din totalitatea testiculelor criptorhide, circa 10 – 15% nu pot fi găsite la palpare. Acestea sunt fie situate intraabdominal, fie atrofiate după torsiunea perinatală, fie nedetectate, deși se află inghinal sau sunt ectopice (tehnica de examinare este dificilă).

Etiologie

1. Dereglările endocrine. Cel mai probabil, cauza criptorhidismului este o dereglare endocrină. Procesul coborârii testiculului este influențat de o serie de hormoni: gonadotropina corionică umană, testosteronul, dihidrotestosteronul, peptida genă calcitonină, legate de factorul de creștere epidermală și hormonul luteinizant.

2. Anomalia gubernaculului. Gubernaculul este o „coardă” fibroasă între polul inferior al testiculului și epididimului, pe de o parte, și scrot, pe de altă parte. Gubernaculul nu trage testiculul în scrot, îl direcționează doar. Absența sau anomalia gubernaculului (de structură sau de poziție) poate fi cauza necoborârii sau ectopiei.

3. Testiculul anormal. Această ipoteză (improbabilă) derivă din observația că infertilitatea este mai ridicată la cei cu criptorhidism chiar după orhidopexia neproblematică. Adepții acestei teorii susțin că testiculul anormal al unui nou-născut sănătos nu va coborî normal. Pe de altă parte, s-a demonstrat experimental că o proteză care substituie testiculul coboară fără probleme.

4. Presiunea intraabdominală redusă. Pacienții cu sindrom prune belly au testicul necoborât abdominal bilateral. Cei cu gastroschizis au incidența crescută de criptorhidism.

Semnificația criptorhidismului

1. Cancer. Din totalul cancerelor de testicul 11% au originea în testiculul criptorhid. Asta înseamnă un risc de 30 de ori mai mare decât la populația normală. Se pare că orhidopexia nu schimbă incidența malignizării. Avantajul orhidopexiei însă decurge din facilitatea examinării testiculului cu posibilitatea stabilirii unui diagnostic precoce.

2. Infertilitatea. Aprecierea ei este dificilă (4).

Examinarea spermei la cei cu testicul necoborât unilateral arată că în 50% din cazuri, sperma este anormală (probabil, există o componentă autoimună sau endocrină cu efect bilateral). La pacienții cu testicul necoborât bilateral sperma este anormală în 75% din cazuri. Pe de altă parte, unele studii au arătat că cei cu testicul necoborât unilateral au virtual o paternitate normală, în timp ce pacienții cu testicul necoborât bilateral au paternitate foarte redusă (2).

Patologie asociată

Testiculul criptorhid este, în majoritatea cazurilor, însoțit de hernie inghinală indirectă (11). El are tendința să se torsioneze și este expus traumatismului. Efectele psihologice nu sunt bine cunoscute, par însă mai puțin importante decât la pacienții cu anomalii ale penisului (2).

Diagnostic

Criptorhidismul este diagnosticat prin examinare clinică (1, 2, 8, 9). Important este a se preciza dacă testiculul este palpabil sau nu. Dacă este palpabil, se va stabili dacă este necoborât, retractil sau ectopic.

Perioada recomandată de examinare este vârsta de până la 6 luni: până la această vârstă, subcutisul este subțire, iar reflexul cremasterian – slab (condiții optimale de examinare). Pe de altă parte, un pacient de peste 6 luni fără un testicul în scrot, dar care inițial avusese un testicul normal, este susceptibil a avea testicul retractil, și nu testicul necoborât.

Forma scrotului de partea criptorhidă poate sugera dacă testiculul este prezent: un hemiscrot normal este un indiciu că testiculul se găsește, probabil, în regiunea inghinală (în canalele prescrotal și suprafascial).

Tehnica palpării. Examinatorul stă de partea afectată. Palparea începe în regiunea inghinală, în apropierea crestei iliace anterosuperioare, cu mâna stângă pentru testiculul criptorhid drept și invers. Se exercită o presiune spre posterior (în direcția sacrului) în timp ce mâna glisează spre simfiză (presiunea va fi menținută spre sacru, și nu spre coapsă!). În acest timp, cealaltă mână palpează dinspre scrot spre canalul inghinal.

Testiculul ectopic se descoperă prin examinarea atentă în regiunea perineală, femurală sau prepubis.

Repetarea examinării sau trimiterea la specialist evită investigațiile inutile și, uneori, costisitoare.

Investigații paraclinice

Vor fi efectuate numai pentru testiculul nepalpabil.

1. **Sonografia** este examinarea de elecție, întrucât majoritatea testiculelor necoborâte se află în canalul inghinal, deci ușor accesibile acestei examinări.

2. **CT-scan** nu are însemnătate practică în diagnosticarea testiculului necoborât și este iradiantă.

3. **Rezonanța magnetică nucleară** necesită sedare sau anestezie generală și este scumpă. Dacă testiculul este evidențiat, chirurgia este necesară, iar dacă testiculul nu este găsit, chirurgia este necesară ca măsură definitivă.

4. **Laparoscopia**, deși este și ea scumpă, este tehnica cea mai eficientă pentru vizualizarea testiculului și/sau a deferentului. În funcție de situația locală, se poate continua cu incizie inghinală standard, plasarea altor canale de lucru spre performarea orhidopexiei (un timp sau doi timpi – *Fowler-Stephens*) sau orhiectomie (5, 6).

5. **Evaluarea hormonală** nu e de valoare în prezența unui testicul palpabil. Este însă foarte importantă la pacientul cu ambele testicule nepalpabile. Se vor depista astfel fetițele cu sindrom de hiperplazie corticoadrenală, care pot fi total virilizate. La aceste fetițe, clitorisul hipertrofiat poate fi ușor confundat cu un penis de către un medic neavizat. Băieții cu anorhie bilaterală pot fi de asemenea diagnosticați hormonal. Acești pacienți au valori bazale înalte ale hormonului de stimulare foliculară și hormonului luteinizant, precum și valori reduse ale testostero-

nului și nu au răspuns testosteronic la stimulare prelungită cu gonadotropină corionică umană. Dacă anorhia bilaterală poate fi diagnosticată prin determinări hormonale, laparoscopia poate fi amânată până la pubertate (în acest caz, în aceeași anestezie generală vor fi plasate protezele testiculare). Altfel, explorarea chirurgicală este necesară. Oricum, acești copii trebuie examinați în primele săptămâni de viață, de chirurgul sau urologul pediatru, cât și neapărat de un endocrinolog familiarizat cu această patologie. Asta pentru că **unele dozări hormonale sunt relevante numai în primele săptămâni după naștere.**

Tratament

Scopul tratamentului este limitarea complicațiilor. Pe prim-plan stă infertilitatea. Urmează malignitatea, torsiunea, traumatismul, aspectele psihologice. Nu trebuie uitată asocierea frecventă cu hernia inghinală (10, 11).

1. Tratamentul hormonal. Gonadotropina corionică umană (GCU) și hormonul luteinizant (LHRH) pot fi utilizați individual sau combinat. GCU acționează pe celulele Leydig, în timp ce LHRH acționează prin intermediul pituitarei. Hormonii nu vor fi administrați la pacienții cu hernii evidente (indicație operatorie absolută) sau la cei cu testicul ectopic (ilogic). GCU se administrează intramuscular, doza depinzând de greutatea corporală: 1000 unități internaționale (UI) pe săptămână la un copil sub 10 kg, 1500 UI pe săptămână pentru cei între 10 și 20 kg și 2500 UI pe săptămână pentru pacienții cu greutatea peste 20 kg. Terapia durează 4 săptămâni consecutive. LHRH poate fi injectat intramuscular sau subcutanat sau administrat ca spray nazal. Eficiența terapiei este comparabilă pentru cei doi hormoni. Succesul terapiei hormonale este de circa 14% pentru testiculul necoborât unilateral și de 50% pentru testiculul retractil.

2. Tratamentul chirurgical. După 9 luni nu se mai produce coborârea spontană. Coborârea chirurgicală ar trebui să se facă între 6 și 12 luni, pentru că temperatura intraabdominală crescută poate degrada celulele germinale. Practicarea operației la această vârstă este avantajoasă pentru copil și din punct de vedere psihologic (2, 3, 9).

2.1. Operația: incizie de 3-4 cm în pli cutanat în regiunea inghinală (2, 7). Identificarea testiculului suprafascial, dacă este cazul. Expu-

nerea canalului inghinal prin incizia aponevrozei oblicului extern. Evidențierea testiculului. Secționarea gubernaculului și a aderențelor testiculului și cordonului spermatic cu pereții canalului inghinal (orhido-funiculoliza). Mobilizarea testiculului și cordonului spermatic. Disecția sacului herniar. Dacă cordonul este scurt, se continuă disecția vaselor spermatică înalt retroperitoneal (ductul deferent nu este, de obicei, prea scurt pentru coborâre). Este bine ca disecția retroperineală să se facă înainte de ligatura sacului. Un sac etalat cu două pense facilitează disecția retroperitoneală a vaselor spermatică. Uneori, este nevoie și de incizia marginii inferioare a oblicului intern și a transversului abdominal, pentru a avea acces spre a diseca corespunzător vasele spermatică. Ligatura transfixiantă a sacului la nivelul orificiului inghinal profund și eventual rezecția sacului. Pentru a se mai câștiga circa 0,5-1 cm lungime, se pot trece testiculul și cordonul spermatic pe sub ansa vaselor epigastrice (7). Urmează tunelizarea inghinoscrotală și construirea punții scrotale. Se coboară testiculul în puntea scrotală. De obicei, fixarea nu este necesară. Dacă da, este preferabil un fir resorbabil care fixează lejer tunica vaginală la peretele medial al scrotului.

Testiculul abdominal va fi identificat mai întâi laparoscopic, apoi coborât fie prin intervenție laparoscopică, fie prin combinarea laparoscopiei cu incizie inghinală standard (un timp sau doi timpi) (6). Dacă vasele spermatică prea scurte nu permit coborârea, acestea vor fi ligaturate (clipate) și secționate. Irigarea testiculului va fi asigurată de vasele gubernaculului (care în acest caz trebuie menajate) și ale deferentului (procedeele Fowler-Stephens). Decizia de coborâre după Fowler-Stephens într-un timp sau doi timpi depinde de unele detalii anatomice (aspectul arterei deferențiale de exemplu) și de experiența chirurgului. În literatură, rezultatele sunt comparabile (5, 12). În absența laparoscopiei se va face explorarea abdominală prin laparotomie Pfannenstiel prelungită spre inghinal de partea afectată. Sunt servicii în care, în prezența unui testicul controlateral normal, testiculul abdominal calitativ redus (hipotrof) se extirpă chiar la copilul mic. O indicație general acceptată a orhiectomiei testiculului nepalpabil este vârsta pacientului peste 10 ani, în prezența testiculului controlateral normal. În aceste cazuri, șansa testiculului necoborât de a contribui la fertilitate este minimală, în timp ce riscul malignizării este crescut. Ca atare, orhiectomia este justificată (2).

3. Terapia hormonală după tratamentul chirurgical nu s-a impus, deocamdată. Principiul acestui management se bazează pe supoziția că testiculul criptorhid nu va funcționa normal chiar după coborâre chirurgicală corectă. În consecință, o cură de stimulare de 6 luni cu LHRH ar fi recomandată (2).

Complicații

1. Intraoperatorii

1.1. Secționarea deferentului. Se produce cel mai adesea fie în timpul disecției testiculului suprafascial, fie în timpul secționării gubernaculului. Uneori, deferentul constituie o ansă care depășește testiculul spre caudal, putând fi lezat de chirurgical nevizat sau neatent în timpul orhidofuniculolizei. Incidentul trebuie recunoscut, iar anastomoza se va efectua sub microscop.

1.2. Lezarea vaselor spermaticice. Este o complicație rară. Compromiterea vascularizației poate duce la atrofia testiculară.

1.3. Lezarea peritoneului. Trebuie recunoscută și reparată, altfel ea va cauza hernie și, respectiv, hidrocel postoperator.

2. Postoperatorii

2.1. Supurația plăgii și/sau testiculului. Survine în cazul nerespectării asepției, eventual în combinație cu compromiterea vascularizației.

2.2. Recidiva testiculului necoborât. De cele mai multe ori, este consecința unei tehnici chirurgicale incorecte. Rareori, poate surveni după mobilizare intempestivă imediat postoperator.

2.3. Atrofia testiculelor (vezi 1.2). Poate fi determinată și de fenomene autoimune. În acest caz va fi afectat cu mare probabilitate și testiculul controlateral.

2.4. Hernia și/sau hidrocelul postoperator (vezi 1.3).

Îngrijiri postoperatorii

Pacientul cu orhidopexie, la care nu a fost necesară mobilizarea retroperitoneală a vaselor spermaticice, va rămâne în repaus la pat pentru 1-2 zile în spital sau la domiciliu (transportat în poziție orizontală, dacă se optează pentru domiciliu).

Dacă a fost necesară disecția înalt-retroperitoneală, atunci repausul la pat va fi de 3 zile, iar dacă testiculul a fost abdominal, repausul este de minimum 7 zile. Acestea sunt recomandări orientative, pe care le-am adoptat și care ne-au dat satisfacție.

Practicarea sporturilor „călare” se interzice pentru 3 săptămâni.

Urmărirea pacienților

Controalele postoperatorii se efectuează la 6 luni: se apreciază localizarea, mărimea, consistența, sensibilitatea și mobilitatea testiculului. Se recomandă evaluarea pacientului și la debutul pubertății, și în adolescență (în cazuri particulare va fi efectuată spermograma).

Bibliografie

1. Bogaert G., Kogan B.A. *Undescended Testes*. In: Baskin L.S., Kogan B.A., Duckett J.W. *Handbook of Pediatric Urology*. Lippincot - Raven, 1997, pp. 65-75.
2. Cendron M., Keating M.A., Huff D.S., Koop C.E., Snyder H.M., Duckett J.W. *Cryptorchidism, orchidopexy and infertility: a critical long-term retrospective analysis*. J. Urol., 142: 559-562, 1989.
3. Riquelme M., Aranda A., Rogriguez C., Cortinas J., Carmona G., Riquelme Q. M. *Incidence and management of the inguinal hernia during laparoscopic orchiopexy in palpable cryptoorchidism: preliminary report*. *Pediatr. Surg. Int.* 23(4): 301-304, 2007.
4. Bartsch G. *Hodendystopie*. In: Hohenfellner R., Thüroff J.W., Schulte-Wissermann H. *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. Thieme, 1986, pp. 492-511.
5. Hösl P.O. *Lageanomalien des Hodens*. In: Bettex M., Genton N., Stockmann M. *Kinderchirurgie*. Thieme, 1982, pp. 8201-8208.
6. Hutson J.M. *Undescended Testis*. In: O'Neill J.A. jr et al. *Pediatric Surgery*. Mosby, 1998, pp. 1087-1099.
7. Chang B. et al. *Laparoscopic orchidopexy: a review of a large clinical series*. *BJU Int* 87(6): 490-493, 2001.
8. Cisek L.J., Peters C.A., Atala A., Bauer S.B., Diamond D.A., Retik A.B. *Current Findings in Diagnostic Laparoscopic Evaluation of the Nonpalpable Testis*. J. Urol. 160:1145-1149, 1998.
9. Iskit S.H., Dagli T.E., Kiyan G., Durakbasa C.U. *Interstitial hernia: a diagnostic dilemma in infants and children*. J. *Pediatr. Surg.*, 33: 586-588, 1998.
10. Canavese F., Cortese M.G., Gennai F., Gesmundo R., Lala R., De Sanctis C., Constantino S. *Non-palpable testes. Orchiopexy in single stage*. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 5: 104-105, 1995.
11. Elder J.S. *The failed Orchiopexy*. In: Cohen M.S., Resnick M.I. *Reoperative Urology*, 1995, Little, Brown and Company, pp 251-260.
12. Robertson S.A., Munro F.D., MacKinlay D.A. *Two-Stage Fowler-Stephens Orchiopexy Preserving The Gubernacular Vessels And A Purely Laparoscopic Second Stage*. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques* Vol. 17, No. 1: 101-107, 2007.