

IL TESTICOLO NON DISCESO (CRIPTORCHIDISMO)

Fabio Ferro



La riproduzione è il processo che consente a due organismi di generare individui della stessa specie grazie alla trasmissione delle informazioni genetiche. Nell'uomo la riproduzione è "sessuata" e inizia quando il gamete maschile, lo spermatozoo, che ha un solo set di cromosomi (cellula aploide), piccolo e mobile si unisce al gamete femminile, l'ovulo, immobile e voluminoso perché contiene le sostanze destinate allo sviluppo dell'embrione.

Lo spermatozoo trasferisce all'uovo, anch'esso aploide, il suo set di cromosomi per dare origine a una prima cellula con doppio set di cromosomi (diploide) destinata a moltiplicarsi per formare il nuovo individuo. Come in altri mammiferi in grado di riprodursi nell'arco di tutte le stagioni le gonadi maschili devono avere sede stabile fuori dell'addome perché una temperatura inferiore a quella corporea di circa 2 gradi è il presupposto per la normale spermatogenesi. Pertanto il testicolo, che si sviluppa nell'embrione in quella che sarà la futura cavità addominale, deve migrare nel corso della vita fetale fino al sacco scrotale.

La capacità riproduttiva dell'uomo è molto variabile geneticamente sia per gli aspetti quantitativi che qualitativi, ed è ritenuta in costante miglioramento, almeno nei cosiddetti paesi industria-

lizzati. All'inquinamento ambientale, allo stile di vita (obesità, fumo, alcool, tossico-dipendenza) e all'età avanzata al tentativo del concepimento si attribuisce un peso maggiore rispetto a una identificabile patologia gonadica come il criptorchidismo (dal greco "testicolo nascosto", ma si preferisce l'attuale definizione "testicolo non disceso") o il varicocele.

La maggiore incidenza del testicolo non disceso in alcune aree geografiche è stata riferita a una sinergia negativa di fattori genetici e ambientali, responsabile anche dei difetti del pene, in primo luogo dell'ipospadia, dell'infertilità e del tumore del testicolo, malformazioni e complicazioni che caratterizzano la Sindrome della Disgenesia Testicolare descritta da Skakkebaek (1).

A differenza della non modificabile infertilità genetica e di quella "ambientale", per quella dipendente da una definita patologia testicolare, malformativa o acquisita, la correzione può avere un ruolo profilattico o terapeutico. La mancata discesa del testicolo è la più frequente malformazione maschile con una prevalenza del 2-4% nei nati a termine e tanto maggiore quanto più breve è stata la gestazione.

All'età di un anno il testicolo non è ancora presente nello scroto in un bambino su cento ma gli studi clinici, le ricerche sperimentali e le più recenti indagini genetiche non hanno ancora completamente chiarito gli aspetti eziopatogenetici della sua fallita migrazione mentre si concorda sull'opportunità della sua correzione precoce.

Le attuali linee guida consigliano la soluzione chirurgica (orchidopessia) a 6 mesi di età. È questa la sola riconosciuta strategia per ridurre il rischio di oligospermia, presente nel 50% dei soggetti criptorchidi monolaterali e nell'80% del bilaterali, e quello dell'azoospermia che interessa il 20% di tutti i criptorchidi (2).

Nel 1985 Hutson avanzò l'ipotesi di una discesa testicolare in due tappe, la prima, trans-ad-

dominante, regolata dall'ormone antimülleriano e la seconda, il tragitto inguino-scrotale, promossa dal testosterone ma dopo circa un quarto di secolo molti aspetti di questa teoria sono ancora discussi (3). Al *gubernaculum testis*, il legamento adeso al polo inferiore della gonade maschile ed esteso allo scroto, descritto da Hunter nel 1762, è stato attribuito il ruolo "chiave" nella prima tappa della migrazione.

Il chirurgo scozzese scoprì che il testicolo completava la discesa intorno all'VIII mese di gravidanza e descrisse anche il fenomeno della retrattilità testicolare. Il *gubernaculum* attrae il testicolo nel canale inguinale, distendendosi per un fenomeno di mitosi e deposizione di acido ialuronico (*swelling reaction*) aprendo la via alla progressione verso lo scroto del dotto peritoneale (sacco erniario fetale).

Nella completa insensibilità agli androgeni (sindrome di Morris), ritenuta la prova dell'azione del testosterone nella seconda fase della migrazione, i testicoli si arrestano a livello del collo vescicale o all'interno del canale inguinale. Alla fine degli anni '90 è stato scoperto un altro ormone, prodotto dalle cellule di Leydig, l'*insuline-like hormone 3*, necessario per la trasformazione del *gubernaculum testis* e che si ritiene dipendente dall'azione del testosterone con la mediazione del nervo genito-femorale. Un secondo messaggero è presente nelle fibre del nervo, il *calcitonin gene-related peptide*, che dovrebbe stimolare la mitosi e la contrazione del *gubernaculum* oltre a provocare la fusione del dotto peritoneale.

In diverse sindromi (Noonan, Klinefelter, Prader-Willi, Kallmann, Down) è presente la mancata discesa del testicolo e la sua prevalenza aumenta con la familiarità di primo grado, prova della responsabilità del fattore genetico che, se non direttamente, potrebbe essere facilitatore dell'azione negativa di fattori ambientali (estrogeni, "androgenic disruptors").

La prematurità e il basso peso alla nascita sono comunque i fattori di rischio più importanti chiamando in causa anche la possibile malfunzione placentare. Le osservazioni anatomiche in corso dell'intervento di orchidopessia sollevano ulterio-

ri dubbi sulla realtà del rapporto tra la genetica, i problemi ormonali e il fallimento della migrazione testicolare. Solo nel 20% dei casi i testicoli non discesi non sono palpabili e nella metà di questa percentuale si tratta di gonadi atrofiche (*vanishing testes*) per l'avvenuta torsione del cordone spermatico al termine della gravidanza, quindi con la gonade completamente discesa e il dotto peritoneale chiuso.

Pertanto, solo circa il 10% dei testicoli non discesi è realmente addominale e la maggior parte di questi può essere attratta fuori dell'addome e mobilizzata lungo il canale inguinale, talora fino allo scroto. Esiste poi la condizione di ectopia testicolare che identifica quelle gonadi che hanno percorso un tragitto errato, fuori della normale via di migrazione scrotale, e che si trovano riflesse sopra la parete del canale inguinale, nella regione femorale e nel perineo, superando in quest'ultimo caso il livello scrotale. Non è quindi possibile attribuire a questa categoria, che rappresenta circa il 20% di tutti i testicoli non discesi la responsabilità di un deficit ormonale. La fig. 1 (a, b, c, d) mostra la sequenza di un testicolo che può essere dislocato dall'addome all'anello inguinale esterno e abbassato nello scroto con la tecnica di orchidopessia standard.



Figura 1

- a:** Testicolo è reperito nell'addome solo dopo aver sezionato il piano muscolare ed aperto la cavità peritoneale.
- b, c:** La gonade è attratta fuori del canale inguinale ma non può essere trasferita nello scroto se non dopo aver sezionato il dotto peritoneale e liberati i vasi spermatici nella regione retroperitoneale.
- d:** Il testicolo è nello scroto con aspetto che dimostra la normale vascolarizzazione.

Diagnosi

Visitare un bambino con sospetto testicolo non disceso oltre il periodo neonatale e la prima infanzia non è sempre facile. L'agitazione e un ambiente freddo stimolano il riflesso cremasterico. L'adipe pubico, per la sempre più frequente obesità, cancella lo scroto. Lo studio ecografico è indicato quando il testicolo non è palpabile. È un esame operatore dipendente che richiede una specifica esperienza. Nessun ruolo hanno la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica nucleare, indagini costose e che richiedono la sedazione.

Nel testicolo bilateralmente non palpabile si può valutare il livello del testosterone prima e dopo stimolo gonadotropinico dato che il suo mancato incremento dovrebbe essere prova dell'assenza di tessuto gonadico. Anche questo test ha una percentuale di risposte falsamente negative sia per la presenza di gonadi disgenetiche, predisposte alla precoce trasformazione neoplastica, sia per testicoli addominali risultati poi normali per anatomia e funzione. In questi casi è opportuno ricorrere alla laparoscopia diagnostica (4).

Ruolo della terapia ormonale

La terapia ormonale con gonadotropina corionica o LH-RH è stata in passato largamente utilizzata nel tentativo di promuovere la discesa del testicolo e la maturazione delle cellule germinali. Il risultato è stato tanto variabile, dall'80% di successo al quasi totale fallimento, da giustificare il sospetto che una rilevante quota di testicoli fisiologicamente retrattili sia stata inserita nelle casistiche più ottimiste.

Infatti, i migliori risultati sono stati ottenuti dopo i 5-6 anni di età, quando è maggiore l'incidenza della fisiologica retrattilità e nei casi bilaterali. Alcuni autori ritengono un successo della terapia medica anche la parziale migrazione. Per lo stimolo ormonale il testicolo si sposta lungo il dotto peritoneale pervio senza raggiungere lo scroto. Al termine del ciclo terapeutico il testicolo può anche essere palpabile nella parte alta del sacco ma non è possibile che i normali elementi anatomici di fissazione del testicolo, il legamento scrotale e il mesorchio si siano formati dal nulla, e che si sia obliterato il dotto peritoneale che è pervio in circa

l'80% dei testicoli realmente ritenuti.

Con l'avvio della pubertà il testicolo ripeterà la parziale discesa, avrà un volume ridotto e sarà predisposto alla persistente retrattilità e al rischio di torsione. L'effetto benefico dello stimolo ormonale sulla maturazione delle cellule germinali è altrettanto discutibile e deve essere provato dallo studio istologico. La biopsia di una gonade infantile, che ha volume molto ridotto ed è costituita prevalentemente da epitelio germinale, è una pratica non scevra da possibili complicazioni. Più criticabile ancora è il programma di una ulteriore biopsia per verificare il risultato della terapia ormonale.

La maturazione cellulare del testicolo dopo stimolo ormonale è un effetto atteso mentre non ci sono prove che sia reale e permanente. In definitiva, l'attuale tendenza alla precoce correzione del testicolo non disceso ha tolto ogni ruolo alla terapia medica.

Timing dell'orchidopessia.

Tra 6 e 12 mesi di vita i gonociti, le primordiali cellule germinali, iniziano un processo maturativo che li trasformerà negli spermatozoni di tipo adulto. Questa maturazione non avviene, o lo sarà in misura ridotta, nel testicolo non disceso (3). Il fenomeno di apoptosi che dovrebbe eliminare i gonociti non trasformati in spermatozoni è parallelamente inibito con aumento del rischio di trasformazione neoplastica. Differire la correzione del criptorchidismo oltre i 6 mesi non comporta un vantaggio anatomico, poiché le dimensioni del testicolo aumentano solo a partire dall'età di 8-9 anni. Al contrario, la modifica geometrica del bacinno, con maggiore lunghezza e obliquità del canale inguinale renderà più difficile l'orchidopessia per aumento della distanza tra la sede del testicolo ritenuto e lo scroto.

La correzione chirurgica

La moderna orchidopessia si basa ancora sui principi enunciati da Bevan nel 1899 e che consistono nella liberazione dei vasi spermatici, nella chiusura del dotto peritoneale, nella fissazione della gonade nel sacco scrotale, e soprattutto nella precoce correzione. Gli studi istologici avevano infatti dimostrato che l'atrofia dei tubuli seminiferi nel testicolo non disceso iniziava a partire

dall'età di due anni. Nel 90% dei casi anche un testicolo addominale può essere trasferito nella sede scrotale senza dover ricorrere ad alternative tecniche dell'orchidopessia standard.

Pertanto la laparoscopia, diagnostica e operativa, deve essere giustificata dalla semeiotica. Il testicolo non palpabile atrofico è presente nello scroto 9 volte su 10 ed è opportuno indirizzare a questo livello la prima esplorazione come dimostrato dallo studio di Bellman, soprattutto quando la gonade opposta ha volume superiore alla norma per ipertrofia compensatoria e non si apprezza pervietà del dotto peritoneale. L'approccio scrotale lungo il rafe consente di rimuovere il residuo atrofico e di fissare la gonade opposta (fig. 2, a, b).



Figura 2

- a e b:** Quadri anatomico-chirurgici di atrofia testicolare primitiva (vanishing testis).
- c:** Conferma istologica di atrofia testicolare.
- d:** Impianto di protesi testicolare bilaterale in un quadro di anorchidia per torsione intrauterina bilaterale.

L'istologia dei residui gonadici solo eccezionalmente ha rivelato la presenza di cellule germinali e non sono stati descritti casi di trasformazione tumorale (fig. 2,c). Nella monorchidia e nell'anorchidia possono essere impiantate a partire dall'età scolare protesi testicolari di silicone con dimostrato beneficio sulla normalità dello sviluppo psicosessuale. La fig. 2, dimostra un impianto bilaterale di protesi testicolare in un caso di anorchidia per atrofia congenita.

La precoce indicazione all'orchidopessia pone problemi tecnici che sono comuni alla chirurgia pediatrica: i testicoli hanno ridotte dimensioni

con vasi sanguigni arteriosi e venosi proporzionalmente sottili. L'eccessiva trazione dell'arteria spermatica può determinare uno spasmo di lunga durata con sofferenza ischemica degli elementi germinali che sono meno resistenti delle cellule interstiziali di Leydig che producono il testosterone. La liberazione degli elementi vascolari del cordone spermatico deve essere praticata con l'ausilio di mezzi d'ingrandimento ottico e con accorgimenti tecnici, come l'idro-dissezione, che consentono di isolare il dotto peritoneale riducendo la possibilità di danno vascolare iatrogeno.

Perché il controllo di un uomo ex-criptorchide abbia significato è importante che l'anamnesi familiare, quella personale e la valutazione anatomica in corso di orchidopessia siano disponibili. Insieme alla mono o bilateralità del testicolo non disceso, al livello della ritenzione, alla distinzione tra gonade ritenute lungo il normale percorso della migrazione o in sede ectopica, e alla pervietà o meno del dotto peritoneo-vaginale, dovrebbe essere descritto il rapporto tra didimo ed epididimo per poter distinguere i casi di infertilità produttiva da quelli con possibile ostruzione epididimaria e deferenziale. La fig. 3 illustra alcuni quadri anatomici della gonade non discesa, documentati in corso di orchidopessia.

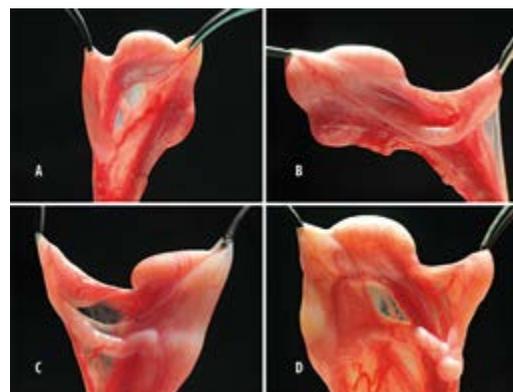


Figura 3

- a,b,c,d:** Documentazione del rapporto tra didimo ed epididimo che può essere alterato nel testicolo non disceso con maggiore incidenza delle anomalie nelle ritenzioni più alte.

Il testicolo retrattile

Il testicolo retrattile continua a essere oggetto di discussione per l'incertezza diagnostica, la pro-

gnosi funzionale, e l'indicazione al trattamento. L'attributo "retrattile" riflette solo una caratteristica semeiologica. L'andrologo e lo specialista della medicina riproduttiva hanno difficoltà ad attribuire la causa dell'infertilità di coppia a un uomo con persistente o pregressa retrattilità soprattutto per i soggetti operati i cui referti chirurgici sono raramente disponibili e quando lo sono non descrivono l'esatta anatomia repertata.

La confusione è anche nosografica: *retractile testis*, *ascending testis*, *late ascending testis*, *high scrotal testis*, *gliding testis*, sono termini usati per la stessa condizione o condizioni simili. Nella valutazione di un paziente con retrattilità testicolare si devono prendere in considerazione i precedenti familiari, la durata e la normalità della gravidanza, i farmaci eventualmente assunti dalla gestante, la presenza o meno dei testicoli nello scroto alla nascita e nei primi mesi di vita, la presenza di un idrocele risolto spontaneamente o corretto e l'aumento di volume del cordone spermatico rispetto alla norma. Si suggerisce una diversa strategia clinica diretta a identificare i testicoli fisiologicamente retrattili e avviare alla correzione le altre condizioni. Nel sospetto di retrattilità testicolare è opportuno procedere secondo logica anamnestica e accurata semeiotica: se il paziente ha un'età nella quale è più frequente la fisiologica retrattilità, se i testicoli erano alla nascita o entro i primi tre-sei mesi di vita nello scroto, se la condizione è bilaterale e simmetrica, se i cordoni spermatici hanno calibro normale e se il riflesso cremasterico inverte la porzione più declive dello scroto, si può

confermare il sospetto di condizione fisiologica e porre l'indicazione al controllo annuale fino alla pubertà. Il *gliding testis* è una categoria particolare, che può essere considerata un vero testicolo non disceso nella sua espressione minore.

È dimostrata la familiarità sulla linea paterna, è costantemente monolaterale, il testicolo si riduce progressivamente di volume dai 7-8 anni di età, e la retrattilità persiste nell'adulto, talora dolorosa nei rapporti, accavallando le gambe e nello sport, con la possibilità di torsione del cordone spermatico. La fertilità è solitamente conservata anche nei soggetti non corretti. L'orchidopessia ha quindi la finalità di evitare la torsione del testicolo e la rarissima complicazione neoplastica.

Conclusioni

La variabilità anatomica del testicolo non disceso è tale da giustificare il termine di "sindrome criptorchide". Mentre avanzano gli studi genetici e le ricerche sperimentali per chiarire l'eziologia, la patogenesi e la prognosi della più frequente malformazione maschile, è compito del pediatra e del chirurgo pediatra avviare alla precoce correzione chirurgica il testicolo non disceso, registrare la storia clinica dei pazienti e le osservazioni anatomiche in corso di orchidopessia.

Sono questi i presupposti perché gli andrologi e gli specialisti della medicina della riproduzione possano orientarsi nella diagnosi e nel trattamento dell'infertilità che, insieme al tumore del testicolo, rappresenta la maggiore complicazione della mancata discesa della gonade maschile. ■

Bibliografia

1. NE Skakkebaek, E Rajpert-De Meits, KM Main. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* (2001) 16:972-979
2. E Chung and GB Brock. Cryptorchidism and its impact on male infertility: a state of art review of current literature *Can Urol Assoc J* (2011) 5 (3): 2010-4
3. JM Hutson. Undescended testis: The underlying mechanism and the effects on germ cells that cause infertility and cancer *J Pediatr Surg* (2013) 48, 903-8
4. F Ferro. Diagnosis of non-palpable testis. *Endoscopic Surgery in Infants and Children*. KMA Bax, KE Georson, SS Rothenberg, J-S Valla, CK Yeung Eds. Springer 2008, pag 744-752
5. S Caterino, L Lorenzon, M Cavallini, D Cavaniglia and F Ferro. Epididymal-testicular fusion anomalies in cryptorchidism are associated with proximal location of the undescended testis and with a widely patent processus vaginalis. *J Anat.*, (2014) 225, 473-479

Fabio Ferro è specialista In Chirurgia Pediatrica e Urologia, esperto delle anomalie genitali. Svolge attività di consulenza nell'ambito del servizio di Diagnostica Specialistica Pediatrica, coordinato dal dott. Armando Calzolari.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641