Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 43 • No. 1
Copyright © 2006 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

DEPARTAMENTO INFANTOJUVENIL

Evaluación diagnóstica del niño y del adolescente sin gónadas palpables.

Evaluation of boys and adolescents with non-palpable gonads.

Rey, R. [1]; Ciaccio, Marta [2]; Suárez, Martha [3]; Boquete, H. [3]; Martínez, Alicia [1]; Jasper, H. [1]; Rivarola, M. [2]; Gottlieb, Silvia [1]; Sequera, Ana [3]; Azaretzky, Miriam [4]; Bengolea, Sonia Viviana [5]; Bruneto, O. [6]; Falkon, Graciela [7]; Ferrari, Patricia [8]; Pasqualini, Titania [9].

[1] Hospital Ricardo Gutiérrez, [2] Hospital Juan P. Garrahan, [3] Hospital Teodoro Álvarez, [4] Hospital Francés, [5] Hospital Juan A. Fernández, [6] Hospital Pedro de Elizalde, [7] Hospital F. Santojanni, [8] Hospital Materno Infantil de San Isidro, [9] Hospital Italiano, Buenos Aires.

Resumen

La evaluación de la existencia de tejido testicular ectópico en un varón con gónadas no palpables puede requerir de diferentes estudios según el período de la vida. En esta revisión, se resumen los estudios sugeridos y su prioridad de realización en la búsqueda de la existencia de tejido testicular ectópico en niños y adolescentes con gónadas no palpables. En el primer mes de vida, es esencial descartar el pseudohermafroditismo femenino debido a una hiperplasia suprarrenal congénita, mediante la determinación de 17OH-Progesterona, ionograma y cariotipo; luego el estudio hormonal incluye testosterona basal, AMH o inhibina B y FSH, o testosterona post-hCG (si el valor basal es bajo y el dosaje de AMH o inhibina B no están disponibles). Similares estudios pueden ser necesarios hasta los 6 meses de vida. En un niño de más de 6 meses, sin desarrollo puberal, la evaluación de elección incluye AMH, o inhibina B, y FSH; luego, testosterona post-hCG (si AMH o inhibina B no disponibles) y cariotipo. En pacientes con signos de desarrollo puberal detenido, la evaluación se inicia con el dosaje de testosterona basal, FSH, LH e inhibina B, seguido de testosterona post-hCG (si el valor basal de testosterona es bajo y no hay una elevación de la LH).
(Rev Argent Endocrinol Metab 43:40-52, 2006)

Abstract

The evaluation of the existence of testicular tissue in ectopic position in a boy with non-palpable gonads may require different diagnostic steps, according to the patient's age. In the first month of life, it is mandatory to rule out congenital female pseudohermaphroditism owing to congenital adrenal hyperplasia. Determination of 17OH-progesterone, together with serum electrolytes and a karyotype, can rule out the diagnosis. In this case, hormone testing includes the determination of serum testosterone, AMH, inhibin B and FSH in basal conditions, or testosterone after hCG stimulation if basal levels are low and inhibin B and AMH determinations are not available. A similar approach may be necessary until the age of 6 months. In the prepubertal boys > 6 months of age, the evaluation includes AMH, or inhibin B, and FSH. If AMH and inhibin B determinations are not available, testosterone

Dirección Postal: Dra. Alicia Martínez, División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Gallo 1330, C1425EFD Buenos Aires. Tel.: (011) 4963-5931, e-mail: amartinez@cedie.org.ar
Palabras clave: criptorquidia, anorquia, gonadotrofinas, testosterona, péptidos gonadales.
Key words: cryptorchidism, anorchia, gonadotrophins, testosterone, gonadal peptides.
Recibido: 27-02-06 **Aprobado:** 10-04-06

assay after hCG stimulation is necessary. A karyotype completes the evaluation. In patients with signs of arrested pubertal development, basal testosterone should be first measured in blood, together with LH, FSH and inhibin B. If testosterone levels are low and no elevated LH levels are observed, an hCG test should be performed.
(Rev Argent Endocrinol Metab 43:40-52, 2006)

La posición ectópica de los testículos puede acarrear *per se* –o sea, independientemente de la causa de la falta de descenso de las gónadas– alteraciones en el desarrollo espermatogénico. Esto es debido a que los testículos son órganos cuya función normal requiere una temperatura inferior a la temperatura corporal central, lo cual está garantizado por su posición escrotal. Por otra parte, la criptorquidia dificulta la evaluación clínica de las gónadas imposibilitando, por ejemplo, la detección temprana de tumores testiculares, cuya incidencia es mayor en pacientes con testículos no descendidos [1]. Sin embargo, la criptorquidia bilateral (testículos no palpables) es frecuentemente juzgada –de manera inapropiada– como una afección menor.

El objetivo de este informe es analizar críticamente la metodología disponible para llegar a un diagnóstico confiable de la existencia de tejido testicular y de su capacidad funcional en pacientes con genitales externos normalmente virilizados pero con escroto vacío y gónadas no palpables. Dado que el enfoque diagnóstico varía con la edad del paciente, hemos dividido a la población en estudio en 4 grupos: a) recién nacidos (1er mes de vida), b) 1 a 6 meses, c) desde los 6 meses, durante la etapa prepuberal, d) en edad puberal. Distinguiremos la inexistencia de tejido testicular (anorquia) de la presencia de gónadas en posición ectópica, principalmente intraabdominal (criptorquidia). No nos referiremos a la ectopía con gónadas palpables, presentes en el conducto inguinal o en posición escrotal alta, que no plantean un diagnóstico diferencial con la anorquia.

El descenso testicular

En su origen, los testículos fetales están ubicados en la cavidad abdominal y descienden hacia el orificio interno del conducto inguinal, adonde llegan en la 12ª semana de vida intrauterina. Esta fase transabdominal de descenso depende de una elongación del ligamento suspensorio, que va del polo superior de la gónada al diafragma, y de una adecuada inserción del gubernaculum testis en el polo inferior de la gónada y en la pared del esbozo del escroto. El factor símil a la insulina 3 (Insl-3), producido por las células de Leydig testiculares, actúa sobre un receptor denominado GREAT, presente en células del gubernaculum, regulando esta fase del descenso testicular [2]. La fase de descenso inguinoescrotal tiene lugar a partir de las semanas 27 a 30 y es dependiente de andrógenos y de un aumento de la presión intraabdominal [3]. La testosterona o la dihidrotestosterona actúan sobre el receptor de andrógenos, presente en el ligamento suspensorio y en el gubernaculum [2]. El descenso testicular se completa generalmente antes del nacimiento, si bien una pequeña proporción –que va desde un 2% y hasta un 9% en algunas series– de los recién nacidos de término puede presentar testículos no descendidos. La importancia de detectar la existencia de tejido testicular en posición ectópica resalta el interés de disponer de métodos diagnósticos adecuados, que varían de acuerdo con la edad del paciente.

Marcadores de función testicular en la infancia y pubertad

El testículo está formado por dos compartimientos: los túbulos seminíferos y el tejido intersticial. Los túbulos seminíferos contienen dos poblaciones celulares: las células de Sertoli y las células germinales. En el tejido intersticial se encuentran las células de Leydig. Desde el nacimiento hasta el inicio de la pubertad el volumen testicular está ocupado esencialmente por las células de Sertoli [4], cuyo número aumenta esencialmente en los primeros meses de vida [5]. Al comenzar el desarrollo puberal, se estabilizan las células de Sertoli y comienza una proliferación muy importante de las células germinales, responsables del aumento testicular clínicamente notorio observado durante la pubertad.

En los primeros 3 a 6 meses de vida, el eje hipo-

Tabla 1. Niveles de gonadotrofinas circulantes en varones normales. Valores de referencia de los laboratorios de los Hospitales Juan P. Garrahan (Microparticle Enzyme Immunoassay [MEIA] AxSYM, Abbott), Ricardo Gutiérrez (Immuno Fluorometric Assay [IFMA] Delfia, Wallac Oy) y Teodoro Álvarez (IFMA Delfia para LH, Immuno Radiometric Assay [IRMA] para FSH).

Hospital T. Álvarez

Tanner	LH (mUI/ml)	LH (mUI/ml)	LH/FSH
I	0,04 - 0,99	0,12 - 4,10	0,07 - 0,83
II	0,45 - 4,50	1,00 - 4,60	0,22 - 1,61
III	0,89 - 3,80	1,90 - 11,90	0,10 - 2,70
IV	0,68 - 6,60	2,90 - 11,20	0,23 - 2,79
V	0,65 - 3,90	1,40 - 7,80	0,23 - 2,79

Hospital J. Garrahan

Edad	LH (mUI/ml)	LH (mUI/ml)
0 - 3 meses	2,52 ± 1,74	2,43 ± 1,67
3 - 12 meses	1,21 ± 1,65	1,35 ± 0,81
12 - 24 meses	0,15 ± 0,17	0,90 ± 0,59
> 24 meses	0,13 ± 0,32	1,10 ± 0,82
9 - 12 años	0,78 ± 0,99	2,26 ± 0,96
Adulto	2,40 - 5,40	1,0 -14,0

Hospital R. Gutiérrez

Edad	LH (mUI/ml)	LH (mUI/ml)
0 - 6 meses	2.80 ± 1.60	1.30 ± 0.69
7 meses - 2 años	0.09 ± 0.04	0.44 ± 0.25
2 - 8 años	0.08 ± 0.04	0.65 ± 0.34
Tanner II	1.80 ± 0.62	2.30 ± 1.00
Tanner III - V	3.00 ± 1.60	2.10 ± 0.98

Tabla 2. Niveles de hormona anti-Mülleriana (AMH) circulantes en varones normales. Valores de referencia (AMH/MIS ELISA, Immunotech-Beckman) del laboratorio del Hospital Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.

Edad	AMH (pmol/l)
< 14 días	60 - 700
15 - 30 días	350 - 700
1 mes - 1 año	450 - 950
1 - 5 años	500 - 1100
> 5 años (Tanner I)	250 - 800
Tanner II	100 - 400
Tanner III	30 - 200
Tanner IV - V - Adultos	5 - 100

Tabla 3. Niveles de inhibina B circulantes en varones normales. Valores de referencia del laboratorio del Hospital Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.

Edad	Inhibina B (ng/l)
0 - 6 m.	477 ± 142
7 - 24 m.	322 ± 157
2 - 4 años	237 ± 76
4 - 6 años	153 ± 91
6 - 10 años	151 ± 76
10 - 12 años	179 ± 97
12 - 19 años	400 ± 186

Figura 1. Evolución esquemática de los niveles circulantes de LH, FSH, testosterona (T), hormona anti-Mülleriana (AMH) e inhibina B en el varón normal.

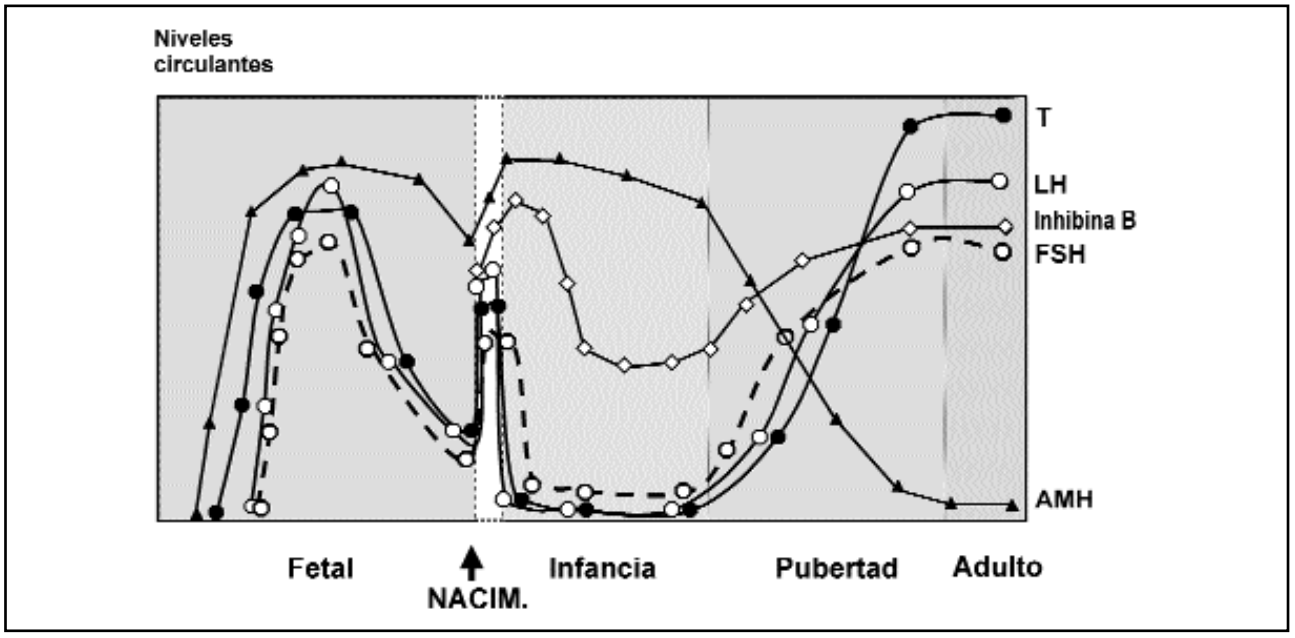

Tabla 4. Niveles de testosterona circulantes en varones normales. Valores de referencia de los laboratorios de los Hospitales Juan P. Garrahan (Electroquimioluminiscencia [EQLIA], DPC), Ricardo Gutiérrez (EQLIA, Elecsys, Roche) y Teodoro Álvarez (RIA, DSL).

Hospital T. Álvarez	
Tanner	**Testosterona (ng/ml)**
I	0,09 -1,40
II	0,28 - 2,20
III	1,40 - 7,60
IV	2,50 - 7,20
V	2,50 - 8,40

Hospital J. Garrahan	
Edad	**Testosterona (ng/ml)**
1 - 5 meses	< 0,05 -1,77
6 - 11 meses	≤ 0,07
1 - 5 años	≤ 0,25
6 - 9 años	≤ 0,30
10 - 11 años	0,05 - 0,50
12 - 14 años	0,10 - 5,72
15 - 17 años	2,20 - 8,00
Tanner	
I	≤ 0,23
II	0,05 - 0,70
III	0,15 - 2,80
IV	1,05 - 5,45
V	2,65 - 8,00
Adulto	2,80 - 11,00

Hospital R. Gutiérrez	
Edad	**Testosterona (ng/ml)**
0 - 6 meses	1,00 - 3,00
6 meses - 9 años	0,10 - 0,32
9 - 12 años	0,15 - 2,66
12 - 17 años	2,68 - 5,60
Adultos	2,80 - 8,00

tálamo-hipófiso-gonadal se encuentra activado. Los niveles circulantes de LH y FSH son claramente detectables (Tabla 1 y Figura 1). Las células de Sertoli producen altos niveles de hormona antimülleriana (AMH, Tabla 2) e inhibina B (Tabla 3), en tanto que las células de Leydig secretan testosterona (Tabla 4), en respuesta a la LH. A partir de los 3 a 6 meses el estímulo gonadotrófico entra en una etapa de relativa quiescencia: los niveles circulantes de LH y FSH disminuyen, pudiendo llegar a ser no detectables. Como consecuencia de ello, la testosterona también cae a niveles bajos o indetectables. Sin embargo, las células de Sertoli siguen activas: los niveles de AMH persisten altos y los de inhibina B, si bien bajan moderadamente, siguen siendo claramente superiores al límite de detección de los ensayos disponibles (Figura 1). A la edad de la pubertad, las gonadotrofinas vuelven a subir. Los niveles circulantes de inhibina B y testosterona también aumentan hasta llegar a los valores del adulto. Por su parte, la producción de AMH cae significativamente; en el adulto, los niveles circulantes de AMH son bajos.

Evaluación de varones con gónadas no palpables

Recién nacidos

El eje hipotálamo–hipofisario del recién nacido se encuentra afectado por los eventos que sucedieron durante la embriogénesis y el período fetal y por los fuertes cambios fisiológicos del parto, la deprivación de la función placentaria y la adaptación a la vida extrauterina. Por otra parte, la trascendencia que adquiere –por la gravedad que puede revestir– el diagnóstico de pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia suprarrenal congénita en el primer mes de vida nos ha conducido a tratar a este grupo de pacientes de manera específica.

Anamnesis

Los siguientes son puntos importantes sobre los cuales se debe interrogar ante un recién nacido con testículos no palpables:

• *Embarazo y parto*

- Edad gestacional y peso al nacer:

La prevalencia de ectopía testicular (incluyendo desde gónadas en posición escrotal alta hasta no palpables) al nacimiento varía con las poblaciones estudiadas: 2,4% en Finlandia [1], 4,8% en Malasia [6], 6,9% en Italia [7], 9,0% en Dinamarca [1]. La prevalencia específica de testículos no palpables al nacimiento fue de 0,6% en Finlandia y 0,4% en Dinamarca [1]. Todos los estudios coinciden en señalar que los nacidos pretérmino y los nacidos con bajo peso para la edad gestacional tienen una frecuencia aumentada de criptorquidia (de 2,2 a 10 veces) [7-10].

- Otros factores de riesgo:

Otros factores asociados con un aumento de la prevalencia de criptorquidia son el origen étnico asiático, los antecedentes familiares de criptorquidia y el uso de analgésicos durante la gestación [6-8, 10]. La exposición a xenoestrógenos ambientales que se

comportan como disruptores endocrinos (pesticidas, herbicidas, poliestirenos, etc.) también ha sido sugerida como factor de riesgo para criptorquidia [11, 12]. Los antecedentes familiares de ambigüedad genital o de muertes en período neonatal pueden asociarse con una hiperplasia suprarrenal congénita con virilización completa de los genitales externos (Prader grado V) en individuos 46,XX. Otros datos familiares que pueden orientar el diagnóstico son los antecedentes de hipogonadismo hipogonadotrófico (anomalías en el desarrollo puberal, anosmia, etc.) o de síndromes de anomalías congénitas múltiples.

• *Antecedentes neonatales inmediatos*

La torsión testicular perinatal, capaz de provocar una atrofia total del tejido testicular, puede presentarse con una clínica de "escroto agudo". El diagnóstico diferencial debe establecerse fundamentalmente con el hematoma escrotal sin torsión testicular [13]. También ha sido referida como causa de hematoma escrotal la hemorragia suprarrenal que, al igual que la torsión testicular o del cordón espermático, suele asociarse con factores relacionados con el trauma periparto (alto peso, hipoxia, etc.) [14, 15].

La hiperplasia suprarrenal congénita puede manifestarse en recién nacidos 46,XX con virilización completa y escroto vacío (Prader grado V). La urgencia diagnóstica reside principalmente en la detección de la forma "perdedora de sal" que pone en riesgo la vida, con crisis que suelen ocurrir en las 2-3 primeras semanas de vida. Los padres suelen referir pobre ganancia de peso, vómitos, anorexia y astenia en el recién nacido. Estos síntomas están ausentes en la forma "virilizante simple".

Examen físico

• *Antropometría*

La evaluación del peso y de la talla del recién nacido son esenciales para orientarse hacia la posibilidad de retardo de crecimiento o bajo peso. Por otra parte, en los casos de hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal, se observa deshidratación y falta de progreso pondoestatural.

• *Malformaciones asociadas*

La presencia de malformaciones asociadas con anomalías del desarrollo que afectan la línea media (labio leporino, paladar hendido, nistagmus, displasia septoóptica) pueden orientar el diagnóstico hacia anomalías hipotálamo-hipofisarias resultantes en un hipogonadismo hipogonadotrófico.

El anormal trofismo de la musculatura abdominal (Síndrome de "prune belly") también orienta al observador hacia una falla del descenso testicular dependiente de una insuficiente presión intraabdominal.

• *Detallada descripción de la anatomía de los genitales*

La longitud del pene en recién nacidos argentinos –medida bajo estiramiento desde el borde inferior de la sínfisis pubiana hasta el extremo distal del glande– es de 2,5 a 4,1 cm (Media ± DE: 3,3 ± 0,4 cm) en tanto que el diámetro es de 0,9 a 1,6 cm (1,2 ± 0,2 cm) [16]. Un tamaño por debajo de estos valores de referencia, asociado a criptorquidia, sugiere un posible hipogonadismo. Asimismo, las características escrotales son de suma importancia: las bolsas son normalmente bien desarrolladas, continentes y rugosas. La existencia de escroto plano y poco rugoso es indicio de que los testículos nunca estuvieron en situación normal.

Exámenes complementarios

• ***Laboratorio***

• *Sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita 46,XX*

- Cariotipo

Dada la importancia que reviste descartar el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita que pueda poner en riesgo la vida, es recomendable en todo recién nacido con gónadas no palpables realizar un cariotipo. Ante la imposibilidad de obtenerlo dentro de los 7 días, se puede realizar un análisis de cromatina sexual (sólo si el laboratorio cuenta con experiencia). La desventaja de la cromatina sexual es que será también positiva en otras condiciones que se asocian con una mayor prevalencia de criptorquidia (por ejemplo, síndrome de Klinefelter y varón XX).

- 17OH-progesterona y ionograma

Un valor elevado de 17OH-progesterona, con método extractivo para evitar falsos positivos [17], confirma el diagnóstico. La ACTH está generalmente elevada y el ionograma muestra hiponatremia e hiperkalemia en las formas perdedoras de sal.

• *Descartada la HSC*

- Cariotipo

El síndrome de Klinefelter, con cariotipo 46,XXY, y el varón XX, dos tipos de disgenesias testiculares, se asocian con mayor incidencia de criptorquidia.

- Testosterona

Los niveles de testosterona mayores de 1 ng/ml pueden permitir descartar una anorquia en un recién nacido sin gónadas palpables. Sin embargo, deben analizarse con precaución los valores de testosterona bajos y no interpretarse como indicativos de anorquia en los primeros 10 a 15 días de vida, ya que durante ese período la secreción testicular de andrógenos puede normalmente estar deprimida [18]. Si no se dispone de valores de AMH, inhibina B o FSH, la confirmación de la ausencia de tejido testicular requiere una prueba de estimulación con hCG.

Recientes publicaciones han puesto en evidencia que algunos sistemas de medición de testosterona no serían confiables para la medición de muestras en niveles de concentración bajos. Estudios de validación, por comparación con la metodología de referencia, mostró sobreestimaciones de los valores de testosterona bajos cuando se usaron sistemas automatizados. La mayoría de los sistemas manuales tienen una buena performance y las técnicas extractivas serían de elección para confirmar valores muy bajos [19, 20].

- AMH

La determinación de AMH es altamente confiable para descartar la presencia de tejido testicular [21, 22]. Niveles < 100 pmol/l indican que no hay testículos presentes. El valor predictivo positivo que tiene una AMH indetectable para diagnosticar anorquia se acerca al 100% en varones de menos de 1 mes; la baja probabilidad de falso negativo –o sea AMH indetectable con testículos presentes– es el síndrome de persistencia de los conductos de Müller por mutación del gen de la AMH [22, 23].

- Inhibina B y FSH

Si bien existe una superposición en los niveles de inhibina B entre varones y mujeres menores de 1 mes [24-26], valores muy bajos (<100ng/ml) son indicativos de la ausencia de testículos. Asimismo, la existencia de niveles detectables de inhibina B permiten confirmar la existencia de testículos en posición ectópica [24, 27, 28]. Si bien no existen estudios epidemiológicos de valores predictivos de inhibina B para existencia de tejido testicular, es esperable que sean igual o superior al de AMH, puesto que no se han descripto hasta el momento mutaciones de las subunidades de la inhibina B que puedan inducir en falsos negativos.

La elevación de la FSH es un indicador indirecto de anorquia en esta edad, reflejando la ausencia de inhibina B. Lamentablemente, no existen trabajos que hayan analizado niveles de corte para establecer el valor predictivo [17, 29]. Por otra parte, puede existir alguna superposición en los recién nacidos con un retardo de crecimiento intrauterino, que también presentan valores elevados de FSH aunque con testículos presentes [30].

En resumen, un valor de AMH o inhibina B indetectable o de FSH muy elevada son prácticamente confirmatorios de anorquia. Un nivel bajo de testosterona o moderadamente elevado de FSH, si bien sugestivos, deben ser interpretados con cautela. Por su parte, valores normales de AMH, inhibina B y testosterona confirman la existencia de testículos en posición ectópica.

Diagnóstico por imágenes

El uso de métodos de diagnóstico por imágenes es de escasa ayuda en la búsqueda de gónadas no palpables.

- Ecografía

El uso de la ecografía en manos avezadas puede permitir detectar testículos pequeños o rudimentarios presentes en las bolsas [31]. Sin embargo, hay controversias entre los especialistas en imágenes sobre la capacidad de la ecografía para detectar la existencia de testículos en posición inguinal o abdominal [31, 32].También puede resultar de utilidad en la detección de genitales internos femeninos en casos de pseudohermafroditismo femenino.

Niños de 1 a 6 meses

Como hemos visto, el eje hipotalamo-hipófisogonadal se mantiene activo en los primeros 3 a 6 meses de vida y el pico de testosterona es variable y transitorio lo cual evita la necesidad sistemática de usar pruebas de estímulo para el estudio funcional de las gónadas, quedando su uso condicionado al valor basal de testosterona.

Anamnesis y Examen físico

La anamnesis y el examen físico en este grupo etario no varían significativamente con respecto a los realizados en pacientes menores de 1 mes de vida. La evaluación de la progresión pondoestatural puede dar un indicio si se sospecha de una hiper-

plasia suprarrenal congénita, ya que podrá estar disminuida en caso de que sea una forma perdedora de sal, teniendo además signos de deshidratación, con o sin vómitos y diarrea e insuficiencia glucocorticoidea, astenia, hipotonía, hipotensión arterial e hipoglucemia.

La prevalencia de gónadas no palpables no excede de 0,2% al final del 3er mes de vida, ya que el 50 al 80% de los testículos no palpables al nacimiento descienden espontáneamente para esa edad [1].

El tamaño del pene se modifica ligeramente respecto del 1er. mes de vida: entre 1 y 6 meses, la longitud peneana normal es 2,5-4,0 cm (Media ± DE 3,5 ± 0,5 cm), en tanto que el diámetro normal es 0,9-1,7 cm (1,3 ± 0,2 cm) [16].

Exámenes complementarios
Laboratorio

• *Sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita 46,XX*

- 17OH-progesterona

El diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita en pacientes 46,XX con genitales completamente virilizados (Prado grado V) es poco frecuente a esta edad. Sin embargo, es indispensable, ante un paciente con escroto vacío, realizar un dosaje de 17OH-progesterona, que confirma el diagnóstico si está elevada. La ACTH también suele estar elevada y el ionograma muestra hiponatremia e hiperkalemia, en las formas perdedoras de sal.

• *Descartada la hiperplasia suprarrenal congénita*

- Cariotipo

Al igual que en el recién nacido, hay que considerar dos tipos de disgenesias testiculares: el síndrome de Klinefelter, con cariotipo 46,XXY y el varón XX, que se asocian con mayor incidencia de criptorquidia.

- Testosterona

Niveles de testosterona basales por encima de 0.5 ng/ml permiten descartar una anorquia en un paciente hasta los 3-6 meses de vida. A partir de esa edad, deben analizarse con precaución los valores de testosterona basales bajos [33], pudiendo ser necesaria una prueba de hCG si otras determinaciones (AMH, inhibina B o FSH) no están disponibles.

- AMH, Inhibina B y FSH

Al igual que en menores de 1 mes, tienen gran valor la AMH >250 pmol/l y la inhibina B >200 ng/l, como marcadores directos de la existencia de células de Sertoli, y la FSH (> 10 UI/l), como marcador indirecto. A esta edad, la producción ovárica de inhibina B desciende significativamente, por lo cual no existe superposición en los niveles circulantes entre varones y mujeres [24]. En cambio, debe mantenerse la cautela en la interpretación de valores de FSH moderadamente elevados (< 10 UI/l), que pueden también ser observados en niños con testículos presentes y antecedentes de retardo de crecimiento intrauterino [34].

En conclusión, valores basales de testosterona, AMH o inhibina B muy bajos, o de FSH muy elevados son prácticamente confirmatorios de anorquia. Por su parte, valores normales de AMH, inhibina B y testosterona confirman la existencia de testículos en posición ectópica. Un nivel basal moderadamente elevado de FSH, si bien sugestivo, debe ser interpretado con cautela. Los valores basales de testosterona bajan a partir del 3er mes desapareciendo el dimorfismo sexual a partir del 6º mes aproximadamente.

Diagnóstico por imágenes

Al igual que en pacientes menores de 1 mes, el uso de métodos de diagnóstico por imágenes es de escasa ayuda en la búsqueda de gónadas no palpables.

Niños de 6 meses hasta el inicio de la pubertad

Anamnesis y Examen físico

El descenso testicular puede continuar en varones criptórquidos durante el primer año de vida. Como consecuencia de ello, la prevalencia de testículos incompletamente descendidos baja a menos de 1,5% a la edad de 18 meses, en tanto que la prevalencia de gónadas no palpables no supera 0,1% [1].

La anamnesis y el examen físico en este grupo etario no varían significativamente con respecto a los realizados en pacientes menores. Los antecedentes de traumatismos genitales o de escroto agudo pueden ser indicativos de una pérdida de la gónada. En el interrogatorio se debe preguntar si hubo gónadas palpables en algún momento del pasado.. Dado que la falta de descenso testicular puede ser consecuencia de una deficiencia gonadotrófica, la evaluación de la progresión pondoestatural puede dar un indicio si se sospecha de un hipogonadismo hipogonadotrófico como parte de una insuficiencia

hipofisaria multihormonal. Cuando la edad lo permite, la búsqueda de anosmia es importante ante la sospecha de un hipogonadismo hipogonadotrófico por síndrome de Kallmann.

El tamaño del pene aumenta progresivamente: la longitud peneana normal pasa de 2,7-4,5 cm (3,8 ± 0,5 cm) entre el primero y segundo año hasta 3,1-6,3 (4,7 ± 0,8 cm) antes del inicio puberal, en tanto que el diámetro peneano pasa de 0,9-1,7 (1,3 ± 0,2 cm) cm a 1,2-2,0 cm (1,6 ± 0,2 cm) [16]. La evaluación del tamaño del pene puede orientar ante la sospecha de insuficiencia hipofisaria (gonadotrófica aislada o multihormonal).

Las características del escroto pueden sugerir si existieron gónadas en posición eutópica (escroto más desarrollado) o no (escroto plano, no continente).

Exámenes complementarios

Laboratorio

Como hemos señalado, en el segundo semestre de la vida disminuye significativamente la actividad gonadotrófica, lo cual se refleja en la caída de los niveles basales de FSH, LH y testosterona. Por este motivo y dado que normalmente no hay cambios en el tamaño testicular detectables a la palpación, se habla de esta etapa del desarrollo como un período de reposo o quiescencia testicular. Sin embargo, estudios con técnicas de mayor precisión que la palpación de las gónadas y estudios histológicos con métodos morfométricos adecuados han demostrado que los testículos aumentan su volumen 3 a 4 veces entre el nacimiento y el inicio de la pubertad gracias a una multiplicación importante de las células de Sertoli y las células germinales premeióticas [5, 35]. Asimismo, las células de Sertoli son funcionalmente muy activas durante la infancia, tal como lo reflejan los niveles circulantes de AMH [36-38] e inhibina B [24, 28, 39].

- AMH y testosterona

Hasta el inicio de la pubertad, los niveles circulantes de AMH se mantienen elevados >250 pmol/l en condiciones basales. La determinación de AMH tiene alta sensibilidad y especificidad para detectar la presencia de testículos no palpables. Un valor normal de AMH tiene un valor predictivo de 98% para la presencia de testículos en varones con genitales externos normales y gónadas no palpables [22, 40], mientras que una AMH indetectable tiene un valor predictivo de 92% para la ausencia de tejido testicular. Como mencionamos anteriormente, los falsos negativos (que hace que el valor predictivo no llegue a 100%) se deben a los raros casos de niños con un síndrome de persistencia de los conductos de Müller por mutaciones en el gen de la AMH, que presentan habitualmente criptorquidia bilateral [23].

Niveles bajos de AMH deben hacer sospechar de un deterioro de la masa funcional de células de Sertoli (postraumática, posinfecciosa, posquirúrgica, degeneración testicular progresiva o "vanishing testes", hipogonadismo hipogonadotrófico, etc.).

Para interpretar los niveles séricos de testosterona es imprescindible realizar una prueba de estimulación con hCG, ya que no existen células de Leydig funcionalmente activas durante esta etapa de la infancia. El dosaje de testosterona post-hCG muestra una sensibilidad y una especificidad netamente más bajas que la AMH para el diagnóstico de anorquia. Así, el valor predictivo de una respuesta normal a la hCG para detectar la presencia de testículos es de 83% y el valor predictivo de una falta de respuesta a la hCG para el diagnóstico de anorquia es de 69% [22, 41]. Existen numerosos protocolos de estimulación con hCG, según el objetivo perseguido. Las pruebas de 2 semanas de duración con 6-7 inyecciones IM de 1000-1500 UI de hCG cada 48 horas han sido diseñadas para evaluar bloqueos esteroidogénicos [42, 43] y no parecen necesarias cuando sólo se busca detectar la existencia de tejido testicular. En este caso, pruebas más sencillas son más indicadas. Por ejemplo: a);2 inyecciones IM de 2500 UI hCG en día 1 y 4 de la prueba y extracción en el día 7: en este caso un valor de testosterona superior a 1 ng/ml es considerado como respuesta positiva [44]; b) 1 dosis única IM de hCG 5000 UI/1,7 m^2 y valoración de la testosterona 48-72 horas más tarde [45]; c) 1 dosis única IM de hCG 100 UI/kg peso o 5000 UI UI/1,7 m2 y valoración de la testosterona 48-72 horas más tarde [46]. Estos autores proponen que una respuesta normal debe superar los 2 ng/ml. Si la respuesta es inadecuada –como puede ocurrir en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico– debe intentarse una prueba más prolongada. Dado que la administración de hCG puede realizarse también como prueba terapéutica buscando el descenso testicular (1000 UI/semana durante 5 semanas), puede realizarse un dosaje de testosterona 48-72 horas después de la última inyección de hCG. En estos casos, aun-

que la prueba terapéutica no logre el descenso testicular, será posible evaluar si hay gónadas en posición ectópica en base a los niveles de testosterona.

- Inhibina B y FSH

Si bien no existen análisis estadísticos sobre el valor predictivo de la inhibina B y la FSH como marcadores de la existencia o ausencia de testículos no palpables, parece claro que niveles de inhibina B detectables junto con FSH normal son un claro indicio de tejido testicular presente [24, 27, 28, 39]. Por el contrario, una inhibina B indetectable asociada a FSH elevada son indicativas de anorquia [27, 47].

En conclusión, en varones prepuberales la determinación de valores basales de AMH o inhibina B son de elección para realizar un diagnóstico diferencial entre anorquia y presencia de testículos no palpables. La FSH basal también puede ser de utilidad, como marcador indirecto de la ausencia de tejido testicular funcional. Si estas determinaciones no están disponibles, la determinación de testosterona post-hCG es imprescindible.

Diagnóstico por imágenes

La mayoría de los estudios de diagnóstico por imágenes tienen una alta especificidad (>95%) en la detección de gónadas no palpables, lo cual significa que el índice de falsos positivos es extremadamente bajo [31, 48, 49]. En la actualidad, la ecografía es la metodología más utilizada en la búsqueda testículos no descendidos a pesar de que estudios sistemáticos demuestran bajos índices de sensibilidad, con lo cual el valor predictivo de una ecografía negativa es poco satisfactorio: entre 16 y 50% (es decir, 84 a 50% de falsos negativos) según las series [32, 48]. La tomografía computada y la resonancia magnética nuclear tampoco tienen sensibilidad suficiente. Los resultados son decepcionantes, apareciendo como su única utilidad su capacidad para definir el tamaño de los testículos cuando son detectados [31, 48, 49].

Laparoscopía/Laparotomía exploradora

La laparoscopía es ampliamente aceptada actualmente como procedimiento diagnóstico/terapéutico en pacientes con criptorquidia [50]. En algunos casos, la laparotomía es necesaria ya que se ha demostrado un índice de falsos negativos de 8% en la detección de tejido testicular por laparoscopía [51]. En base a los altos índices de sensibilidad de los estudios hormonales, surge la pregunta si todo paciente sin gónadas palpables debe ser explorado por laparoscopía o laparotomía. Por un lado, si el valor predictivo que tienen en conjunto niveles indetectables de AMH e inhibina B basales junto con la falta de respuesta a la prueba de hCG y la elevación exagerada de los niveles de FSH es del 100%, no parecería necesario confirmar la falta de gónadas mediante un procedimiento quirúrgico. Además, un estudio reciente mostró la existencia de tejido testicular funcional –mediante determinaciones de gonadotrofinas, testosterona post-hCG y AMH– en 4 de 82 pacientes con diagnóstico de anorquia por laparoscopía o laparotomía [52]. A la luz de estos hallazgos, la pregunta parece invertirse: ¿no debería confirmarse mediante estudios hormonales la certeza de la remoción completa de tejido gonadal en todo paciente sometido a laparoscopía/laparotomía?

Adolescencia

Anamnesis y Examen físico

La presentación a la consulta de un paciente de edad puberal sin gónadas palpables es poco frecuente. La anamnesis sobre los antecedentes personales y familiares ya fue descripta para los otros grupos etarios. El tamaño del pene aumenta considerablemente si la pubertad ocurre normalmente: la longitud peneana normal pasa de 3,1-6,3 cm en el estadio I de Tanner a 4,7-9,9 cm en el estadio III y llega a una longitud media de aproximadamente 12 cm en el estadio V. Por su parte, el diámetro peneano pasa de 1,2-2,0 cm en el estadio I a 1,8-3,6 cm en el estadio III y llega a un valor promedio de 3,3 cm al final del desarrollo (media ± 2 DE, [16]. La falta de aumento en el tamaño del pene y del desarrollo del vello pubiano son claros indicios de una falta de testosterona, lo cual se acompaña de todas las características de la ausencia de desarrollo puberal (falta del empuje puberal, retraso de la edad ósea, etc.). De todas formas debe tenerse presente que en la anorquia, la adrenarca está presente y puede aparecer vello pubiano escaso con genitales no estimulados.

Exámenes complementarios
Laboratorio

En esta etapa de la vida, se reactiva el eje gona-

dotrófico: aumentan la LH y la FSH. La LH induce un aumento de la concentración intratesticular de testosterona ya en el estadio II de Tanner [53, 54], que resulta en el inicio de la espermatogénesis adulta y en una caída de los niveles de AMH [36]. Los niveles de inhibina B también se incrementan [24, 27, 28, 39]. Los niveles circulantes de testosterona recién aumentan significativamente en el estadio III de Tanner [53].

• *Varón sin desarrollo puberal*

En pacientes en edad puberal, sin gónadas palpables y sin signos de desarrollo, puede plantearse el diagnóstico diferencial entre la anorquia y un hipogonadismo primario (por ejemplo, antecedente de orquitis) o secundario (por ejemplo, hipogonadismo hipogonadotrófico).

- Inhibina B y FSH

Valores de inhibina B detectables indican la presencia de tejido testicular, en tanto que una inhibina B indetectable es diagnóstica de anorquia. Un aumento exagerado de la FSH también puede ser indicativo de anorquia, si bien no descarta falla testicular primaria [27, 47]. Valores normales de FSH no pueden asegurar la existencia de gónadas ectópicas en edades tempranas cuando no se puede estar aún seguro de la activación del eje gonadotrófico.

- AMH

Si no hay signos de pubertad y la testosterona es prepuberal, los niveles circulantes de AMH se mantienen elevados (>250 pmol/l) en varones con testículos presentes. En el hipogonadismo hipogonadotrófico, la AMH puede estar disminuida pero es siempre detectable. Si la AMH es indetectable, el diagnóstico de anorquia es casi seguro, excepción hecha del síndrome de persistencia de los conductos de Müller por mutaciones en el gen de la AMH.

- Testosterona y LH

La falta de aumento de la testosterona basal es poco informativa, ya que puede deberse tanto a un hipogonadismo hipogonadotrófico o hipergonadotrófico como a una anorquia. Si el déficit de testosterona se acompaña de un aumento de la LH, la sospecha de anorquia es más fuerte. En caso de duda, y de no disponerse de dosajes de Inhibina B o de AMH, debe recurrirse a una prueba de estimulación con hCG.

En conclusión, en varones en edad puberal pero sin inicio del desarrollo, la evaluación es bastante similar a la de un niño en edad prepuberal. La determinación de valores basales de AMH o inhibina B son de elección para realizar un diagnóstico diferencial entre anorquia y presencia de testículos no palpables. La FSH basal también puede ser de utilidad, como marcador indirecto de la ausencia de tejido testicular funcional. Si estas determinaciones no están disponibles, la determinación de testosterona post-hCG resulta imprescindible. Un cariotipo es indispensable para descartar un síndrome de Klinefelter.

Tabla 5. Estudios sugeridos en la evaluación de un varón con gónadas no palpables según la edad.

0-30 días
1. 17OH-Progesterona, ionograma
2. Cariotipo (o cromatina sexual, si laboratorio confiable y cariotipo no disponible dentro de los 7 días)
3. Testosterona basal + AMH o inhibina B + FSH
4. Testosterona post-hCG (si basal baja y AMH o inhibina B no disponibles)

1-6 meses
1. 17OH-Progesterona
2. Cariotipo (o cromatina sexual, si laboratorio confiable y cariotipo no disponible dentro de los 7 días)
3. Testosterona basal + AMH o inhibina B + FSH
4. Testosterona post-hCG (si basal baja y AMH o inhibina B no disponibles)

6 meses - Edad puberal
1. AMH o inhibina B + FSH
2. Testosterona post-hCG (si AMH o inhibina B no disponibles)
3. Cariotipo (o cromatina sexual si cariotipo no disponible)

Edad puberal

Sin signos de desarrollo puberal
1. AMH o inhibina B + FSH + LH
2. Testosterona post-hCG (si AMH o inhibina B no disponibles y gonadotrofinas prepuberales)

Con signos de desarrollo puberal
1. Testosterona basal + FSH + LH + inhibina B
2. Testosterona post-hCG (si basal baja)
3. Cariotipo

• *Varón con desarrollo puberal*

En pacientes sin gónadas palpables pero con evidencias de desarrollo puberal, es claro que existe o existió tejido testicular capaz de producir andrógenos. Puede plantearse el diagnóstico de Síndrome de Klinefelter como así también el de una degeneración completa del tejido testicular secundaria a traumatismo, cirugía, torsión, etc. El síndrome de

testículo evanescente es raro a esta edad pero puede plantearse como problema.

- Cariotipo

En estadios tempranos del desarrollo, niveles normales de gonadotrofinas, testosterona e inhibina B no descartan el diagnóstico de síndrome de Klinefelter [55-58], por lo cual un cariotipo, o una cromatina sexual, son necesarios para orientar el diagnóstico.

- Testosterona y LH

Niveles puberales normales o levemente disminuidos de testosterona indican la presencia de tejido testicular. Si los niveles de testosterona son muy bajos, una prueba de estimulación con hCG puede ser necesaria [52]. En la anorquia, la LH está elevada lo cual exime de realizar una prueba de hCG.

- Inhibina B y FSH

Si existe tejido testicular ectópico, se observa frecuentemente una disminución de la inhibina B con un aumento de la FSH. En la anorquia, la inhibina B es indetectable [27] y la FSH alcanza valores muy elevados [47].

- AMH

Dado que la AMH disminuye normalmente en la pubertad, su utilidad para evaluar la existencia de tejido testicular es escasa. Sin embargo, valores indetectables de AMH pueden ser sugestivos de anorquia.

En conclusión, en varones con cualquier grado de desarrollo puberal, la determinación de testosterona circulante es de elección, conjuntamente con la valoración de los niveles de inhibina B y de gonadotrofinas. Sólo en casos de duda, con LH baja, la determinación de testosterona post-hCG puede ser necesaria. El estudio del cariotipo, o de la cromatina sexual, es imprescindible para realizar un diagnóstico de síndrome de Klinefelter.

Diagnóstico por imágenes

El uso de los estudios de diagnóstico por imágenes en la adolescencia tiene la ventaja de disponer de la colaboración del paciente, al igual que en los niños prepúberes mayores. Sin embargo, la utilidad sigue siendo discutida en esta etapa del desarrollo [31, 32, 48, 49].

Conclusiones

La evaluación de la existencia de tejido testicular ectópico en un varón con gónadas no palpables puede requerir de diferentes estudios según el período de la vida. En la Tabla 5 se resumen los estudios sugeridos y su prioridad de realización en la búsqueda de la existencia de tejido testicular ectópico en niños y adolescentes con gónadas no palpables.

Bibliografía

1. **Boisen, K.A.; Kaleva, M.; Main, K.M. y col.** Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. Lancet 363: 1264-1269, 2004.
2. **Klonisch, T.; Fowler, P.A.; Hombach-Klonisch, S.** Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development. Dev Biol 270: 1-18, 2004.
3. **Hutson, J.M.; Hasthorpe, S.; Heyns, C.F.** Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. Endocr Rev 18: 259-280, 1997.
4. **Rey, R.** Regulation of spermatogenesis. Endocr Dev 5: 38-55, 2003.
5. **Berensztein, E.B.; Sciara, M.I.; Rivarola, M.A. y col.** Apoptosis and Proliferation of Human Testicular Somatic and Germ Cells during Prepuberty: High Rate of Testicular Growth in Newborns Mediated by Decreased Apoptosis. J Clin Endocrinol Metab 87: 5113-5118, 2002.
6. **Thong, M.K.; Lim, C.T.; Fatima, H.** Undescended testes: incidence in 1,002 consecutive male infants and outcome at 1 year of age. Pediatric Surgery International 13: 37-41, 1998.
7. **Ghirri, P.; Ciulli, C.; Vuerich, M. y col.** Incidence at birth and natural history of cryptorchidism: a study of 10,730 consecutive male infants. J Endocrinol Invest 25: 709-715, 2002.
8. **Berkowitz, G.S.; Lapinski, R.H.** Risk factors for cryptorchidism: a nested case-control study. Paediatr Perinat Epidemiol 10: 39-51, 1996.
9. **Akre, O.; Lipworth, L.; Cnattingius, S. y col.** Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias. Epidemiology 10: 64-69, 1999.
10. **Weidner, I.S.; Moller, H.; Jensen, T.K. y col.** Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. J Urol 161: 1606-1609, 1999.
11. **Olea, N.; Olea-Serrano, F.; Lardelli-Claret, P. y col.** Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. Toxicol Ind Health 15: 151-158, 1999.
12. **Sultan, C.; Balaguer, P.; Terouanne, B. y col.** Environmental xenoestrogens, antiandrogens and

disorders of male sexual differentiation. Mol Cell Endocrinol 178: 99-105, 2001.
13. **Diamond, D.A.; Borer, J.G.; Peters, C.A. y col.** Neonatal scrotal haematoma: mimicker of neonatal testicular torsion. BJU International 91: 675-677, 2003.
14. **Anding, R.; Fasnacht-Urban, E.; Walz, P.H.** ["Acute scrotum" in the neonate. Adrenal haemorrhage as cause]. Urologe A 39: 48-51, 2000.
15. **Avolio, L.; Fusillo, M.; Ferrari, G. y col.** Neonatal adrenal hemorrhage manifesting as acute scrotum: timely diagnosis prevents unnecessary surgery. Urology 59: 601, 2002.
16. **Anigstein, C.R.** Longitud y diámetro del pene en niños de 0 a 14 años de edad. Archivos Argentinos de Pediatría 103: 401-405, 2005.
17. **Elmlinger, M.W.; Kuhnel, W.; Ranke, M.B.** Reference ranges for serum concentrations of lutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults. Clin Chem Lab Med 40: 1151-1160, 2002.
18. **Forest, M.G.; Sizonenko, P.C.; Cathiard, A.M. y col.** Hypophyso-gonadal function in humans during the first year of life. 1. Evidence for testicular activity in early infancy. J Clin Invest 53: 819-828, 1974.
19. **Mitamura, R.; Yano, K.; Suzuki, N. y col.** Diurnal rhythms of Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone, and Testosterone secretion before the onset of male puberty. J Clin Endocrinol Metab 84: 29-37, 1999.
20. **Taieb, J.; Mathian, B.; Millot, F. y col.** Testosterone Measured by 10 Immunoassays and by Isotope-Dilution Gas Chromatography-Mass Spectrometry in Sera from 116 Men, Women, and Children. Clin Chem 49: 1381-1395, 2003.
21. **Josso, N.** Paediatric applications of anti-Müllerian hormone research. 1992 Andrea Prader Lecture. Horm Res 43: 243-248, 1995.
22. **Lee, M.M.; Donahoe, P.K.; Silverman, B.L. y col.** Measurements of serum Müllerian inhibiting substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads. New England Journal of Medicine 336: 1480-1486, 1997.
23. **Belville, C.; Josso, N.; Picard, J.Y.** Persistence of Müllerian derivatives in males. Am J Med Genet 89: 218-223, 1999.
24. **Bergadá, I.; Rojas, G.; Ropelato, M.G. y col.** Sexual dimorphism in circulating monomeric and dimeric inhibins in normal boys and girls from birth to puberty. Clin Endocrinol (Oxf) 51: 455-460, 1999.
25. **De Schepper, J.; Verlinde, F.; Cortvrindt, R. y col.** Serum inhibin B in normal term-born male and female neonates during the first week of life. Eur J Pediatr 159: 465-469, 2000.
26. **Bergadá, I.; Ballerini, G.M.; Ayuso, S. y col.** High serum concentrations of dimeric inhibins A and B in normal newborn girls. Fertil Steril 77: 363-365, 2002.
27. **Kubini, K.; Zachmann, M.; Albers, N. y col.** Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys. J Clin Endocrinol Metab 85: 134-138, 2000.
28. **Andersson, A.; Skakkebæk, N.E.** Serum inhibin B levels during male childhood and puberty. Mol Cell Endocrinol 180: 103-107, 2001.
29. **De Rosa, M.; Lupoli, G.; Mennitti, M. y col.** Congenital bilateral anorchia: clinical, hormonal and imaging study in 12 cases. Andrologia 28: 281-285, 1996.
30. **Ibáñez, L.; Valls, C.; Cols, M. y col.** Hypersecretion of FSH in Infant Boys and Girls Born Small for Gestational Age. J Clin Endocrinol Metab 87: 1986-1988, 2002.
31. **Nguyen, H.T.; Coakley, F.; Hricak, H.** Cryptorchidism: strategies in detection. Eur Radiol 9-336, 1999.
32. **Elder, J.S.** Ultrasonography is Unnecessary in Evaluating Boys with a Nonpalpable Testis. Pediatrics 110: 748-751, 2002.
33. **Forest, M.G.; Sizonenko, P.C.; Cathiard, A.M. y col.** Hypophyso-gonadal function in humans during the first year of life. I. Evidence for testicular activity in early infancy. 53: 819-828, 1974.
34. **Ibáñez, L.; Valls, C.; Cols, M. y col.** Hypersecretion of FSH in Infant Boys and Girls Born Small for Gestational Age. J Clin Endocrinol Metab 87: 1986-1988, 2002.
35. **Muller, J.; Skakkebæk, N.E.** Quantification of germ cells and seminiferous tubules by stereological examination of testicles from 50 boys who suffered from sudden death. Int J Androl 6: 143-156, 1983.
36. **Rey, R.; Lordereau-Richard, I.; Carel, J.C. y col.** Anti-müllerian hormone and testosterone serum levels are inversely related during normal and precocious pubertal development. J Clin Endocrinol Metab 77: 1220-1226, 1993.

37. **Lee, M.M.; Donahoe, P.K.; Hasegawa, T. y col.** Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. J Clin Endocrinol Metab 81: 571-576, 1996.
38. **Guibourdenche, J.; Lucidarme, N.; Chevenne, D. y col.** Anti-Müllerian hormone levels in serum from human foetuses and children: pattern and clinical interest. Mol Cell Endocrinol 211: 55-63, 2003.
39. **Crofton, P.M.; Evans, A.E.M.; Groome, N.P. y col.** Inhibin B in boys from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone. Clin Endocrinol 56: 215-221, 2002.
40. **Misra, M.; MacLaughlin, D.T.; Donahoe, P.K. y col.** Measurement of Müllerian inhibiting substance facilitates management of boys with microphallus and cryptorchidism. J Clin Endocrinol Metab 87: 3598-3602, 2002.
41. **Misra, M.; MacLaughlin, D.T.; Donahoe, P.K. y col.** Measurement of Müllerian inhibiting substance facilitates management of boys with microphallus and cryptorchidism. J Clin Endocrinol Metab 87: 3598-3602, 2002.
42. **Rivarola, M.A.; Bergadá, C.; Cullen, M.** HCG stimulation test in prepubertal boys with cryptorchidism, in bilateral anorchia and in male pseudohermaphroditism. J Clin Endocrinol Metab 31: 526-530, 1970.
43. **Forest, M.G.** Pattern of the response of testosterone and its precursors to human chorionic gonadotropin stimulation in relation to age in infants and children. J Clin Endocrinol Metab 49: 132-137, 1979.
44. **Ciaccio, M.; Rivarola, M.A.; Belgorosky, A.** Decrease of serum sex hormone-binding globulin as a marker of androgen sensitivity. Correlation with clinical response. Acta Endocrinol (Copenh) 120: 540-544, 1989.
45. **Tapanainen, J.; Martikainen, H.; Dunkel, L. y col.** Steroidogenic response to a single injection of hCG in pre- and early pubertal cryptorchid boys. Clin Endocrinol (Oxf) 18: 355-362, 1983.
46. **Kolon, T.F.; Miller, O.F.** Comparison of single versus multiple dose regimens for the human chorionic gonadotropin stimulatory test. J Urol 166: 1451-1454, 2001.
47. **Ropelato, M.G.; Escobar, M.E.; Gottlieb, S. y col.** Gonadotropin secretion in prepubertal normal and agonadal children evaluated by ultrasensitive time-resolved immufluorometric assays. Horm Res 48: 164-172, 1997.
48. **Maghnie, M.; Vanzulli, A.; Paesano, P. y col.** The accuracy of magnetic resonance imaging and ultrasonography compared with surgical findings in the localization of the undescended testis. Arch Pediatr Adolesc Med 148: 699-703, 1994.
49. **Siemer, S.; Humke, U.; Hildebrandt, U. y col.** Diagnosis of nonpalpable testes in childhood: comparison of magnetic resonance imaging and laparoscopy in a prospective study. Eur J Pediatr Surg 10: 114-118, 2000.
50. **Baillie, C.T.; Fearns, G.; Kitteringham, L. y col.** Management of the impalpable testis: the role of laparoscopy. Arch Dis Child 79: 419-422, 1998.
51. **Zaccara, A.; Spagnoli, A.; Capitanucci, M.L. y col.** Impalpable testis and laparoscopy: when the gonad is not visualized. JSLS 8: 39-42, 2004.
52. **McEachern, R.; Houle, A.M.; Garel, L. y col.** Lost and found testes: the importance of the hCG stimulation test and other testicular markers to confirm a surgical declaration of anorchia. Horm Res 62: 124-128, 2004.
53. **Pasqualini, T.; Chemes, H.; Rivarola, M.A.** Testicular testosterone levels during puberty in cryptorchidism. Clin Endocrinol (Oxf) 15: 545-554, 1981.
54. **Rivarola, M.A.; Pasqualini, T.; Chemes, H.E.** Testicular testosterone and dihydrotestosterone during sexual development in humans. J Steroid Biochem 19: 961-964, 1983.
55. **Christiansen, P.; Andersson, A.M.; Skakkebæk, N.E.** Longitudinal Studies of Inhibin B Levels in Boys and Young Adults with Klinefelter Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 88: 888-891, 2003.
56. **Wikstrom, A.M.; Raivio, T.; Hadziselimovic, F. y col.** Klinefelter Syndrome in Adolescence: Onset of Puberty Is Associated with Accelerated Germ Cell Depletion. J Clin Endocrinol Metab 89: 2263-2270, 2004.
57. **Lahlou, N.; Fennoy, I.; Carel, J.C. y col.** Inhibin B and Anti-Mullerian Hormone, But Not Testosterone Levels, Are Normal in Infants with Nonmosaic Klinefelter Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 89: 1864-1868, 2004.
58. **Rey, R.; Bastida, M.G.; Bedecarrás, P. y col.** Klinefelter syndrome: Assessment of Sertoli and Leydig cell endocrine function in childhood and adolescence. Horm Res 64 (suppl. 1): 125, 2005. (abstract)