

Qual è il miglior trattamento del criptorchidismo?

Laura Dell'Edera, Gina Padula, Anna Maria Moschetti, Gaetano Carrassi
Pediatri di famiglia, ACP Puglia e Basilicata

Abstract

The Authors ask themselves if medical treatment for cryptorchidism is really efficacious. A meta analysis on the argument, found through Pub Med is then evaluated. Even considering the fact that the studies evaluated with the meta analysis are not faultless, it seems that hormonal treatment has a very low grade of evidence in efficacy.

Laura Dell'Edera, Gina Padula, Anna Maria Moschetti, Gaetano Carrassi, What is the better treatment for cryptorchidism?

Quaderni acp 2003 vol X n° 3; 42-43

Scenario clinico

I genitori di un bambino di 15 mesi con criptorchidismo sinistro (testicolo, all'e-cografia al 3° superiore del canale inguinale e apparente struttura normale) mi consultano: hanno avuto da un endocrinologo il consiglio di terapia con spray nasale con GnRH. Chiedono se la terapia sarà efficace o se sarà comunque necessario un intervento chirurgico.

Background

La mancata discesa di un testicolo è presente in circa il 4,5% dei neonati ed è bilaterale nel 10-20% dei casi. La maggior parte dei testicoli ritenuti scende spontaneamente nei primi 3 mesi di vita. Dopo il 6° mese l'incidenza si riduce allo 0,8%. Di solito i testicoli ritenuti si trovano nel canale inguinale; alcuni sono intra-addominali e non sono palpabili. In caso di testicolo non palpabile è necessaria la laparoscopia per evidenziarne la presenza e la localizzazione.

Il trattamento del testicolo ritenuto è principalmente l'orchidopessi, ma viene anche usato il trattamento ormonale, basato sul concetto che la discesa testicolare è sotto il controllo androgenico e che la gonadotropina corionica umana o l'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (o suoi analoghi, come la busorelina) possono stimolare la discesa testicolare.

La domanda in tre parti

In un [bambino con criptorchidismo] [POPOLAZIONE]

la terapia con [GnRH] vs [terapia chirurgica] [INTERVENTO]

è efficace per migliorare [la prognosi] [OUTCOME]

Strategia di ricerca

Cerchiamo nel MESH Browser di Pub Med le parole chiave: "cryptorchidism" "gonadorelin" "surgery" "prognosis". Immettiamo i termini trovati nelle CLINICAL QUERIES digitando: *Cryptorchidism AND Gonadorelin AND surgery AND prognosis*; selezionando **Therapy and Specificity** ritroviamo un unico articolo.

Articolo selezionato

deMuinck Keizer-Schrama SM, et al.

Double-blind, placebo-controlled study of luteinising-hormone-releasing-hormone nasal spray in treatment of undescended testes

Lancet 1986 Apr; 19,1(8486):876-80

Questo articolo (di cui non ci è possibile reperire il full text, dato che *Lancet* pubblica gli articoli in rete a partire dal 1996) riferisce di una discesa testicolare con LHRH del 9%, rispetto all'8% dei trattati con placebo. Davvero un po' troppo poco. Dal solo abstract non è possibile avere altri dati, a parte la notizia che il 75% dei testicoli discesi con il trattamento erano palpabili all'ingresso dello scroto.

Decidiamo di modificare la nostra ricerca e di cercare nelle CLINICAL QUERIES digitando la seguente stringa: *Cryptorchidism AND ("Gonadorelin" OR "surgery") AND prognosis*.

[Nota: mettendo tra parentesi i termini Gonadorelin OR surgery, ci proponiamo di selezionare gli articoli indicizzati in medline in cui compaiano l'uno o l'altro o entrambi i termini posti tra parentesi. L'operatore booleano OR somma, cioè recupera i documenti in cui sia presente almeno uno dei due termini della ricerca; l'operatore booleano AND associa, cioè

recupera i documenti in cui sono presenti entrambi i termini di ricerca].

Selezionando *Therapy and Specificity*, compaiono 5 articoli, fra cui selezioniamo una metanalisi:

Pyorala S, et al.

A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism

J Clin Endocrinol Metab 1995 Sep; 80(9):2795-9

Caratteristiche principali dello studio

Nazione: Finlandia

Tipo di studio: Metanalisi

Follow-up: Analizzato il periodo tra il 1958 e il 1990

Setting: Departments of Surgery and Pediatrics, Central Hospital of Central Finland, Jyväskylä; and the Department of Pediatrics, University of Oulu, Oulu, Finland

Outcome: Obiettivo primario della metanalisi era ricercare le migliori evidenze disponibili, nel periodo analizzato, riguardo al trattamento ormonale del criptorchidismo

Pazienti e interventi confrontati

Sono stati presi in considerazione studi in lingua inglese tra il 1958 e il 1990, che avevano come obiettivo primario il trattamento del criptorchidismo con LHRH e con hCG da soli o in trattamento combinato. Criterio di esclusione era considerato la mancata documentazione della posizione del testicolo dopo il trattamento. Outcome primario era considerato la discesa del testicolo nel fondo della borsa scrotale alla fine del trattamento.

Sono stati esaminati 3282 ragazzi con 4524 testicoli indiscesi in 33 studi. Il pri-

Per corrispondenza:

Laura Dell'Edera

e-mail: l.delledera@tiscalinet.it

leggere e fare

mo "empasse", dichiarato dagli stessi Autori, è che solo una parte di questi studi (2 per hCG e 9 per LHRH) sono RCT.

In particolare:

- hCG vs placebo = 1 RCT
- hCG vs LHRH e placebo = 1 RCT
- LHRH vs placebo = 8 RCT
- LHRH vs chirurgia = 1 RCT

A questi studi corrispondevano 872 ragazzi con 1174 testicoli indiscesi (quindi circa 1/3 dei bambini esaminati).

Inoltre sono stati esaminati studi che includevano dosi e tempi diversi di somministrazione e alcuni degli studi non dichiaravano esplicitamente l'esclusione di testicoli retrattili e/o di altre anomalie testicolari. Nonostante queste difficoltà riteniamo che la metanalisi possa darci delle risposte, riguardo alla nostra domanda iniziale che si riferiva appunto all'utilizzo dell'LHRH come trattamento primario del criptorchidismo, dato che la maggior parte degli RCT esaminati dalla metanalisi riguardano proprio tale uso.

Le conclusioni della metanalisi

- Nell'analisi dei 9 RCT che comparavano il trattamento con LHRH con placebo, il "risk ratio" per la discesa del testicolo era 3.21 (IC 1.83-5.64; $p < 0.001$); però questo diventava più basso, cioè 2.57 (IC 1.39-4.74; $p < 0.01$), se venivano presi in considerazione esclusivamente gli studi RTC (4 studi) che dichiaravano l'esclusione dei soggetti con testicoli retrattili.

- Il trattamento con hCG è più efficace del placebo, ma l'evidenza scientifica della misura dell'efficacia è scarsa, (solo 2 RCT esaminati).

- Negli studi (solo 2) che hanno esaminato il trattamento con LHRH vs hCG e/o placebo, la percentuale di successo era per LHRH 21% (IC 18-24%), per hCG era 19% (IC 13-25%), e per il placebo era 4% (IC 2-6%).

- Un follow-up a distanza era documentato in 5 degli 11 RCT, con un tasso di risalita, per i testicoli trattati con LHRH, del 24% (IC 13-35%): 1 su 5 dei testicoli indiscesi trattati scende nella borsa scrotale, ma 1 su 4 dei testicoli discesi in seguito al trattamento avrà una ricaduta.

- Il trattamento chirurgico può avere comunque effetti collaterali (riportate complicazioni nell'1.5-12.2%) e una percentuale di ricaduta del 4.4%.

- Al momento delle conclusioni della metanalisi non c'erano differenze significative riguardo al trattamento ormonale prima o dopo i 4 anni.

- Comunque ci sono segnalazioni riguardanti alterazioni dell'epitelio germinale dei testicoli criptorchidi dopo il 2° anno di vita.

- Riguardo alla posizione originale del testicolo prima del trattamento e dopo, solo 1/10 testicoli addominali discese nella borsa scrotale, il 50% degli inguinali e il 60% dei prescrotali (gli Autori ammettono che l'alta risoluzione sia dovuta alla presenza di studi non randomizzati e di studi includenti testicoli retrattili).

- Gli Autori della metanalisi concludono che il trattamento con LHRH o con hCG può essere provato in caso di testicoli scrotali alti, prescrotali o inguinali, mentre nel testicolo non palpabile il trattamento chirurgico è da considerarsi primario.

Le nostre conclusioni

Pur essendo in parte inficiata dall'alto numero di pazienti non randomizzati, questa metanalisi ci dà alcune indicazioni riguardanti l'utilizzo del GnRH nel trattamento del criptorchidismo.

Fermo restando che il trattamento ormonale non è sempre (dovremmo anzi dire, nella maggior parte dei casi) risolutivo, ha comunque un certo grado di efficacia rispetto al placebo.

In casi come quello che abbiamo preso in considerazione nel nostro scenario si potrebbe concordare con l'endocrinologo (per l'età del paziente e per le caratteristiche del testicolo criptorchide) sull'utilizzo dello spray nasale di gonadorelina (0.2-1.2 mg/die x 4 settimane, secondo i vari studi) per un ciclo di trattamento, eventualmente ripetibile una seconda volta, prima di affidare il bambino al chirurgo.

Prospettive in pediatria

La Direzione di *Prospettive in pediatria*, ha deciso che con il 2003 la forma e la sostanza della Rivista saranno profondamente rinnovate.

Sarà introdotto un sottotitolo: "Dalle frontiere della ricerca alla pratica clinica", sarà mantenuta la frequenza di pubblicazione trimestrale, sarà abbandonato lo schema di rivista monotematica con alcune rubriche di alta specializzazione e una Agorà, per passare a una rivista politematica.

Scopo principale della nuova formula sarà quello di fornire, in ogni numero:

- un aggiornamento critico sulle principali novità comparse nella letteratura medica in almeno due specialità pediatriche, con un accento particolare su specifici aspetti diagnostici e terapeutici, curate da un "editor" leader nel campo specifico;
- una rubrica di farmacoterapia pediatrica alternata ad una di pediatria sociale;
- una rubrica di genetica e di fisiopatologia.

Si pensa in tal modo di coprire l'intera area delle specialità pediatriche nello spazio massimo di due anni.

Sarà attivato inoltre, un sito web (www.prospettiveinpediatria.it) che avrà lo scopo di fornire:

- a) accesso gratuito agli articoli di *Prospettive* pubblicati negli anni precedenti;
- b) possibilità di interagire con domande e risposte personalizzate con l'autore del singolo articolo entro i 6 mesi successivi alla sua pubblicazione;
- c) tante novità di interazione tra il Comitato Editoriale di *Prospettive* e i pediatri italiani in corso di programmazione e realizzazione.

La rivista fornirà ai lettori crediti ECM a distanza.

Prospettive in pediatria ha compiuto, con il 2002, 32 anni, è stata sempre sostenuta da un gran numero di pediatri italiani che con il loro abbonamento ne hanno permesso la pubblicazione.

Quaderni acp si sente particolarmente legata a questa rivista; come noi è assolutamente indipendente ed è nata su base volontaria e da una sua costola è nata l'Associazione Culturale Pediatri.

Le "nuove" *Prospettive* vogliono continuare la tradizione di aggiornamento culturale ad alto livello, ma nel contempo intendono adattare forma e contenuto alle nuove tecnologie di trasmissione mediatica dell'informazione.

La Direzione e la Redazione sperano e credono che i loro sforzi saranno apprezzati dai pediatri italiani.