

Regressione testicolare (agenesia testicolare)

Paolo Ghirri¹, Francesca Dini¹, Nella Augusta Greggio², Maria Carolina Salerno³

¹ U.O. Neonatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa, Italy; ² UOS di Endocrinologia Pediatrica e Adolescentologia, D.A.I.S. per la Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera - University of Padova, Italy; ⁴ Paediatric Section, Department of Translational Medical Sciences, Federico II University, Naples, Italy.

La sindrome da regressione testicolare (TRS) (o "vanishing testis syndrome" nella letteratura urologica) è una condizione clinica caratterizzata dall'assenza o dall'incompleto sviluppo di un testicolo in pazienti con cariotipo 46,XY e genitali esterni generalmente maschili normali. Si considera che sia generalmente dovuta all'atrofia e successiva scomparsa, durante la vita fetale, di un testicolo inizialmente normale (1) ed è caratterizzata dalla presenza di un funicolo spermatico rudimentale in assenza di tessuto testicolare macroscopicamente visibile (2,3). Interessa meno del 5% dei casi di criptorchidismo, ma è stata diagnosticata nel 35-60% dei casi con testicoli non palpabili (1, 4-6).

Eziologia

La TRS sembra essere determinata principalmente da fattori meccanici, come torsioni o infarti testicolari, avvenuti durante la vita fetale o perinatale; meno frequenti sembrano invece le patologie genetiche ed endocrine (7,8). A sostegno di tale ipotesi è stato analizzato il tessuto testicolare del testicolo contro-laterale in soggetti con vanishing testis monolaterale (9), non riscontrando alcuna anomalia, né un basso numero di cellule germinali. Tra i fattori di rischio predisponenti, è stata evidenziata una correlazione tra incompleta discesa dei testicoli e torsione durante la vita intra-uterina e tra traumi a carico dei testicoli localizzati in sede scrotale e danno infartuale. Ciò giustificherebbe il maggiore coinvolgimento del testicolo sinistro, per la sua più precoce discesa rispetto al destro (tab). La TRS è stata osservata anche in associazione ad anomalie genetiche, come micro-delezioni del cromosoma Y e persistenza dei dotti di Mülleriani. Inoltre, una regressione testicolare può essere parte dello spettro clinico della disgenesia gonadica parziale 46, XY, in cui i pazienti presentano genitali esterni malformati o micropene in associazione alla regressione completa di uno od entrambi i testicoli (10-12). Comunque nella maggior parte dei casi la TRS appare come una condizione sporadica e i pazienti risultano per il resto normali, con storia familiare silente.

Clinica

La regressione testicolare è per lo più unilaterale, con parziale o completa assenza di tessuto testicolare e per lo più genitali esterni maschili normali, sebbene più raramente si possano osservare spettri fenotipici variabili, dipendenti dall'entità e dal periodo prenatale in cui si sviluppa il danno testicolare in relazione allo sviluppo sessuale (8). Se la regressione testicolare fetale si realizza precocemente, tra l'8° e la 10° settimana di gestazione, i pazienti possono avere genitali esterni quasi femminili, con utero ipoplasico e dotti genitali rudimentali. La regressione che avviene dopo la 12°-14° settimana, invece, si associa a fenotipo maschile normale, con anorchia o gonadi atrofiche (testicoli rudimentali). I fenotipi intermedi si manifestano con genitali esterni parzialmente virilizzati e sviluppo variabile dei genitali interni (13).

Diagnosi e caratteristiche isto-patologiche

In presenza di un testicolo criptorchide non palpabile è indicata una valutazione ecografica e, nel caso di mancata visualizzazione del testicolo, un'esplorazione laparoscopica. La diagnosi di TRS in genere si basa sulla visualizzazione di elementi del funicolo spermatico (arterie testicolari, plesso pampiniforme, nervi e vasi deferenti) che terminano a fondo cieco, di solito con un piccolo nodulo fibroso, nel retro-peritoneo o vicino all'anello inguinale interno. Fanno parte del quadro istopatologico della TRS la presenza di fibrosi, calcificazioni, depositi di emosiderina, in associazione con strutture testicolari e para-testicolari riconoscibili (8,13-15). La valutazione dei livelli plasmatici di ormone anti-mulleriano (AMH), inibina B e testosterone prima e dopo somministrazione di hCG per valutare la presenza di tessuto testicolare (cellule del Sertoli e cellule di Leydig) potrà essere riservata ai casi con entrambi i testicoli non palpabili e non visualizzati all'esame ecografico. All'interno del residuo testicolare si possono trovare con prevalenza molto variabile (0-24% dei casi)(tab) residui dei tubuli seminiferi e delle cellule germinali, che, di per sé, determinano un maggior rischio di degenerazione maligna (8). Questo rischio sembra inoltre essere associato alla localizzazione del residuo testicolare: quelli intra-addominali hanno un rischio 6 volte maggiore rispetto a quelli localizzati in sede inguinale (5).

Riepilogo identificazione e valutazione istologica dei residui testicolari

Referenza	N° pazienti	N° abbozzi testicolari esaminati	Età media (range)	Tubuli seminiferi (%)	Cellule germinali (%)	Dx/Sin
Nataraja 2015	140	140	0.2-17	24	10	48/92
Dhandore 2014	2	2	6-11	0	0	2/1
Antic 2011	29	30	1-13	40	0	14/16
Bader 2010	206	208	1,4-3	15	11	47/159
Hegarty 2007	117	25	0-12	0	0	-/-
Belman 2007	54	52	0-12	3	0	18/36
Cendron 1998	29	29	2-4	0	0	-/-

Terapia

L'approccio terapeutico al residuo testicolare è molto controverso, principalmente per la variabile prevalenza, riportata in letteratura, di cellule germinali nel residuo testicolare. I due studi con le casistiche più ampie (2,16), 346 casi complessivamente, hanno messo in evidenza la presenza di cellule germinali nel 10-11% dei casi. Questo dato, insieme al fatto che l'escissione del residuo testicolare non comporta un allungamento dei tempi chirurgici, indica come possa essere preferibile l'asportazione dei residui testicolari per prevenire ogni rischio potenziale di malignità. L'asportazione del residuo testicolare potrà essere fatta anche successivamente, al momento del posizionamento della protesi testicolare. Molti autori inoltre raccomandano la fissazione del testicolo contro-laterale per prevenire eventuali torsioni (8).

Bibliografia

1. Hegarty PK, Mushtaq I, Sebire NJ. Natural history of testicular regression syndrome and consequences for clinical management. *J Pediatr Urol* [2007, 3: 206-8.](#)
2. Bader MI, Peeraully R, Ba'ath M, et al. The testicular regression syndrome – do remnant require routine excision? *J Pediatric Surg* [2011, 46: 384-6.](#)
3. Spires SE, Woolums C, Pulito AR, Spires SM. Testicular regression syndrome. A clinical and pathologic study of 11 cases. *Arch Pathol Lab Med* [2000, 124: 694-8.](#)
4. Philibert P, Zenaty D, Audran F, et al. Mutational analysis of steroidogenic factor 1 (NR5a1) in 24 boys with bilateral anorchia: a French collaborative study. *Hum Reprod* [2007, 22: 3255–61.](#)
5. Emir H, Ayik B, Elicevik M, et al. Histological evaluation of the testicular nubbins in patients

- with nonpalpable testis: assessment of etiology and surgical approach. *Pediatr Surg Int* [2007, 23: 41-4](#).
6. Vinci G, Anjot MN, Trivin C, et al. An analysis of the genetic factors involved in testicular descent in a cohort of 14 male patients with anorchia. *J Clin Endocrinol Metab* [2004, 89: 6282-5](#).
 7. Rozanski TA, Wojno KJ, Bloom DA. The remnant orchiectomy. *J Urol* [1996, 155: 712-4](#).
 8. Pirgon Ö, Dündar BN. Vanishing testes: a literature review. *J Clin Pediatr Endocrinol* [2012, 4: 116-20](#).
 9. Huff DS, Wu HY, Snyder HM 3rd, et al. Evidence in favor of the mechanical (intrauterin torsion) theory over the endocrinopathy (cryptorchidism) theory in the pathogenesis of testicular agenesis. *J Urol* [1991, 146: 630-1](#).
 10. Berkovitz GD. Clinical and pathologic spectrum of 46, XY gonadal dysgenesis: its relevance to the understanding of sex differentiation. *Medicine (Baltimore)* [1991, 70: 375-83](#).
 11. Philibert P, Zenaty D, Audran F, et al. Mutational analysis of steroidogenic factor 1 (NR5a1) in 24 boys with bilateral anorchia: a French collaborative study. *Hum Reprod* [2007, 22: 3255-61](#).
 12. Parigi GB, Bardoni B, Avoltini V, et al. Is bilateral congenital anorchia genetically determined? *Eur J Pediatr Surg* [1999, 9: 312-5](#).
 13. Sevin C. Sindrome da regressione testicolare. *Orphanet* Febbraio 2005. OMIN 273250.
 14. Aynsley-Green A, Zachmann M, Illig R, et al. Congenital bilateral anorchia in childhood: a clinical, endocrine and therapeutic evaluation of twenty-one cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* [1976, 5: 381-91](#).
 15. De Freitas Vinhasa C, Felipe-Silva A, Da Rochac RFC. Testicular regression syndrome: a case report. *Autopsy and Case Reports* [2012, 2: 65-8](#).
 16. Nataraja RM, Asher CM, Nash R, Murphy FL. Is routine excision of testicular remnants in testicular regression syndrome indicated? *J Pediatr Urol* [2015, 11: 151.e1-5](#).
 17. Dhandore P, Hombalkar NN, Gurav PD, Ahmed MH. Vanishing testis syndrome: report of two cases. *J Clin Diagn Res* [2014, 8: ND03-4](#).
 18. Cendron M, Schned AR, Ellsworth PI. Histological evaluation of the testicular nubbin in the vanishing testis syndrome. *J Urol* [1998, 160: 1161-2](#).