

Criptorquidia: una revisión de los avances más recientes en su diagnóstico y tratamiento

Cryptorchidism: An update of advances in its diagnosis and treatment

Viviana R. Pipman¹ , Andrea Arcari¹ , Guillermo F. Alonso¹ , Sonia V. Bengolea¹ ,
Elisabeth Boulgourdjian¹ , Silvia P. D'Amato¹, Ana C. Keselman¹ , Sabrina P. Martín Benítez¹,
Silvia E. Martín¹ , M. Sol Rodríguez Azrak¹ , Mariana Costanzo¹ 

RESUMEN

Se define como criptorquidia, o criptorquidismo, a la ausencia de uno o ambos testículos en la posición escrotal. Se presenta en el 1-8 % de los recién nacidos de término y hasta en el 45 % de los pretérmino. Es de gran importancia su detección oportuna por su asociación con alteraciones de la fertilidad y el riesgo de malignidad. El Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría decidió elaborar un documento de actualización sobre los avances en el diagnóstico y tratamiento de la criptorquidia, útil para la práctica pediátrica y que permita identificar condiciones que puedan acompañarse de criptorquidia, pero que merezcan una evaluación más profunda y derivación al especialista (alteraciones/diferencias en el desarrollo sexual, anorquia, síndromes genéticos).

El tratamiento de primera línea es la orquidopexia temprana (antes de los 12 a 18 meses), siempre en manos de cirujanos pediátricos.

Palabras clave: criptorquidismo; testículo; anomalías congénitas; orquidopexia.

ABSTRACT

The absence of one or both testicles in the scrotal position is defined as cryptorchidism. It occurs in 1 - 8 % of full-term newborns and up to 45 % of preterm newborns. Its detection is of great importance due to its association with fertility disorders and the risk of malignancy. The National Endocrinology Committee of the Sociedad Argentina de Pediatría decided to prepare an update document on advances in the diagnosis and treatment of cryptorchidism that contributes to the performance of pediatric practice and allows recognition of conditions that may be accompanied by cryptorchidism, but need more evaluation and referral to a specialist, such as alterations/differences in sexual development, anorchia, genetic syndromes, among others. The first-line treatment is early orchiopexy before 12 to 18 months, always in the hands of pediatric surgeons.

Keywords: cryptorchidism; testes; congenital abnormalities; orchidopexy.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10441>

Cómo citar: Pipman VR, Arcari A, Alonso GF, Bengolea SV, Boulgourdjian E, D'Amato SP, et al. Criptorquidia: una revisión de los avances más recientes en su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr.* 2024;e202410441. Primero en Internet 26-SEP-2024.

¹ Comité Nacional de Endocrinología 2021-2023, Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia para Viviana Pipman: vivipipman@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-5-2024

Aceptado: 5-8-2024



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Se define como criptorquidia, o criptorquidismo, a la ausencia de uno o de ambos testículos en la posición escrotal.¹ La criptorquidia congénita es una anomalía frecuente, presente en el 1-8 % de los recién nacidos de término y hasta en el 45 % de los pretérmino.²

La importancia de detectar y abordar esta condición radica en su asociación con el compromiso futuro de la fertilidad y, particularmente, con el riesgo de malignidad.³

Dada la importancia del tema, en el año 2001 este Comité publicó "Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la criptorquidia".⁴ En los años siguientes, se manifestaron controversias respecto a las estrategias terapéuticas y edad óptima de inicio de tratamiento a nivel internacional. En 2006, se realizó un encuentro de expertos pediátricos nórdicos donde se propuso evitar el uso del tratamiento hormonal, por sus pobres resultados y el potencial de daño espermatogénico, y se recomendó la cirugía como tratamiento de primera línea. Con respecto a la edad, la recomendación de ese consenso fue la orquidopexia temprana (entre los 6 y 12 meses) y en manos de especialistas pediátricos.⁵

En nuestro país, no existía consenso entre las posiciones de los expertos en el tema, por lo que este Comité los convocó para un análisis crítico de la bibliografía que concluyó con la redacción de un documento conjunto publicado en 2009 ("Tendencias actuales en el tratamiento y seguimiento de la criptorquidia").¹

Trascurrida una década y media, el Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría efectuó en 2024 esta actualización sobre los avances en el diagnóstico y tratamiento de la criptorquidia.

DIFERENCIACIÓN Y DESCENSO TESTICULAR

La diferenciación testicular se inicia alrededor de la 5.^a-6.^a semana de edad gestacional, a partir de primordios gonadales indiferenciados ubicados en el mesonefros, a ambos lados de la línea media. Los testículos fetales tienen un rol activo en la producción de las señales necesarias para la diferenciación de los genitales internos y externos típicos del sexo masculino.⁶ El descenso de los testículos al escroto es un evento tardío en la diferenciación sexual, que ocurre durante el tercer trimestre del embarazo.⁶ Este proceso puede dividirse en dos etapas: la migración transabdominal y el descenso

inguinoescrotal. La migración transabdominal se facilita por la regresión del ligamento suspensorio craneal que fija el testículo a la pared del abdomen e involucra el desarrollo y contracción del *gubernaculum testis* que conecta el polo inferior del testículo al fondo del escroto. En esta primera fase, intervienen el factor similar relaxina INSL3 (*insulin-like 3*) producido por las células de Leydig testiculares y su receptor acoplado a proteína G (RXFP2), y se completa hacia la semana 15 de gestación. Finalmente, el descenso inguinoescrotal se produce por la retracción del *gubernaculum* estimulado por la testosterona testicular. El nervio genitofemoral y su neurotransmisor CGRP (péptido relacionado con el gen de calcitonina) han sido implicados en este proceso. Esta fase usualmente se completa al final de la semana 35 de gestación, pero puede extenderse a los primeros meses de vida posnatal.⁶

DEFINICIONES

Para un mejor abordaje del problema, es importante considerar las siguientes definiciones.

Criptorquidia: (testículos no descendidos o mal descendidos) es una condición en la cual uno o ambos testículos fallan en su descenso al fondo del escroto. La criptorquidia puede estar presente en forma aislada o asociada a alteraciones de la diferenciación sexual, enfermedades endocrinas y cuadros malformativos o genéticos.

La criptorquidia también puede ser congénita o adquirida.

La criptorquidia congénita es la anomalía más frecuente en el sexo masculino, presente en el 1,8-8,4 % de los recién nacidos de término y hasta en un 45 % de los pretérmino.³ El descenso testicular espontáneo suele ocurrir en los primeros 6 meses de vida posnatal y solo el 0,8-1,1 % presenta persistencia de la criptorquidia más allá de los 3 meses de vida.² Los testículos criptórcidos pueden encontrarse en distintas posiciones a lo largo de la ruta normal de descenso: intrabdominales, inguinales, supraescrotales o en una posición alta en el escroto.⁷

La criptorquidia adquirida hace referencia a los testículos que estaban en el escroto y ascendieron después del nacimiento.⁷

Ectopia testicular: es la situación infrecuente en la que la ubicación del testículo o los testículos se encuentra por fuera de la vía de descenso, y se relaciona con un descenso aberrante luego de dejar el canal inguinal. En este caso, pueden

estar localizados en área perineal, femoral o pubopeneana o en posición escrotal cruzada.⁷

Testículos retráctiles: son aquellos que no se encuentran en la posición escrotal, pero pueden ser descendidos a la posición baja escrotal con maniobras manuales y permanecen al soltarlos en dicha posición. Se caracterizan por la presencia de un reflejo cremasteriano vivo, que es máximo entre los 5-7 años de edad.^{3,7}

FACTORES ETIOLÓGICOS Y POSIBLES CAUSAS DE LA CRIPTORQUIDIA^{3,8}

En la criptorquidia se ha reportado segregación familiar, lo que sugiere la importancia de factores genéticos en su etiología. En un porcentaje menor de los casos, se han identificado variantes en los genes de INSL3 y su receptor, sin embargo, su rol en el desarrollo de criptorquidia no es claro. Los defectos en la función del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (hipogonadismos hipogonadotróficos aislados o asociados a otras deficiencias hipofisarias), los defectos en la diferenciación testicular, en la síntesis de testosterona y en su acción, presentan criptorquidia usualmente acompañada de otros hallazgos incluidos dentro del grupo de los desarrollos sexuales diferentes/alteraciones del desarrollo sexual (DSD). Defectos anatómicos como el síndrome de Prune Belly asocian frecuentemente criptorquidia. En la mayoría de los casos, la criptorquidia es una condición aislada, cuya etiología subyacente no puede ser identificada.

Algunos factores asociados a mayor riesgo de criptorquidia incluyen: el antecedente de retardo de crecimiento intrauterino, prematuridad, tabaquismo materno y/o de convivientes, consumo materno de cafeína pregestacional o durante el embarazo, exposición a disruptores químicos endocrinos, diabetes gestacional. Se postula que todos estos factores están relacionados con el desarrollo del síndrome de disgenesia testicular que puede presentarse no solo con criptorquidia, sino también con otros signos como hipospadias, acortamiento de la distancia anogenital, menor calidad del semen, bajos niveles de testosterona, infertilidad y tumores testiculares de células germinales.

DIAGNÓSTICO DE LA CRIPTORQUIDIA^{2,9-11}

Es de gran importancia registrar una historia gestacional completa, dada la asociación existente entre la presencia de testículos no descendidos, la edad gestacional y el peso al nacer. El diagnóstico se sustenta

fundamentalmente en un detallado y cuidadoso examen físico. Se recomienda realizar la palpación e identificación gonadal dentro del examen de rutina en el recién nacido (dentro de las primeras 72 horas de vida) y en la 6.^a-8.^a semana posnatal. Debe realizarse en un ambiente tranquilo, con temperatura agradable y las manos templadas.

En recién nacidos y lactantes, el examen físico debe realizarse en posición supina, pero puede realizarse en la posición de pie o en cucullas en niños más grandes. La maniobra de Valsalva puede ser útil para exponer testículos cercanos al anillo inguinal profundo. Ante la palpación negativa, debe recordarse la posibilidad de una ubicación ectópica, y buscar en región perineal o femoral. El uso de lubricación en las manos puede ser de utilidad para identificar gónadas en posición inguinal o ectópica.

En recién nacidos con criptorquidia bilateral, es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones diagnósticas. Por un lado, si ambos testículos son no palpables, es posible estar ante una paciente de sexo femenino expuesta a exceso de andrógenos en la vida intrauterina, siendo la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa (HSC) la principal etiología. La realización de una evaluación del medio interno en estos pacientes es muy importante y urgente, ya que en el 75 % de los casos esta entidad compromete la síntesis mineralo-corticoidea. Los recién nacidos pueden presentar mal progreso ponderal, deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, hipoglucemia, que puede llevar a la muerte por insuficiencia adrenal y crisis de pérdida salina entre la segunda y cuarta semana de vida.¹² En Argentina, esta entidad se detecta en la pesquisa neonatal que incluye la determinación de su marcador bioquímico (17OH progesterona). La presencia de acidosis metabólica, hiponatremia e hiperpotasemia, y una ecografía abdominopelviánica que visualice la presencia de estructuras müllerianas son sugestivas de este diagnóstico.

Otro diagnóstico para tener en cuenta en niños con testículos no palpables bilaterales es la anorquia (ausencia de tejido testicular funcional). Esta entidad es indistinguible clínicamente de la criptorquidia bilateral con testículos intraabdominales. Los niveles de hormona antimülleriana (AMH) permiten evidenciar la presencia de tejido testicular con gran precisión.¹³ Durante el periodo

de minipubertad y peripuberal, además de observarse valores de AMH indetectables, los valores de gonadotrofinas estarán elevados.¹⁴ En segundo lugar, es importante evaluar la presencia de otras características atípicas y de variaciones sugestivas de alteraciones/diferencias en el desarrollo sexual (DSD) como hipospadias, micropene, o testículos no palpables bilaterales, y solicitar la evaluación de un equipo interdisciplinario con experiencia.¹⁵

En tercer lugar, en pacientes con criptorquidia bilateral, la asociación con otros hallazgos (micropene, defectos de línea media, alteraciones del medio interno como hipoglucemias o hipernatremias, poliuria) sugiere hipogonadismo hipogonadotrófico y debe orientar a la oportuna evaluación de la función hipofisaria.³

En cuarto lugar, dado que la presencia de criptorquidia puede ser un signo compartido por síndromes genéticos diversos, es de vital importancia la realización de un examen físico completo y exhaustivo en la búsqueda de dismorfias o asociaciones comórbidas que pudieran sugerir estos diagnósticos.

La evaluación periódica permite identificar niños con criptorquidia adquirida. Los niños con testículos retráctiles presentan un mayor riesgo de ascenso testicular.⁷

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Se recomienda la derivación al especialista en endocrinología infantil para la evaluación y solicitud de determinaciones hormonales, frente a testículos no palpables bilaterales, en variantes del desarrollo sexual, y ante sospecha de hipogonadismo hipogonadotrófico.^{2,9,10,16} Si bien no está recomendado el estudio de rutina, Grinspon y colaboradores evidenciaron niveles más bajos de AMH en niños prepúberes con criptorquidia, en especial si es bilateral o asociada a hipospadia.¹³ Algunos autores han comunicado alteraciones en los niveles de hormonas reproductivas en recién nacidos con criptorquidia, sin embargo, estos hallazgos no son consistentes.¹⁷

En casos de anorquia se constatará un patrón gonadotrófico bifásico exagerado, con altos niveles de LH y FSH e indetectables valores de AMH e inhibina B, en comparación con niños sanos.¹⁴

La realización de estudios por imágenes no está recomendada como estudio de rutina, a excepción de los casos en los que se sospecha HSC o DSD¹⁶, ya que la ecografía tiene una

sensibilidad del 45 % y una especificidad del 78 % para localizar testículos no palpables. El uso de tomografía o resonancia magnética no se justifica por el balance de costos en relación a los beneficios, y exposición a radiación o anestesia.^{9,10,16}

TRATAMIENTOS

Tratamiento hormonal

Los andrógenos son cruciales para el descenso testicular en la vida fetal. A su vez, durante la minipubertad el pico de testosterona juega un rol importantísimo en la transformación de los gonocitos en espermatogonias Ad (tipo A, *dark*), que son *stem cells* para la futura espermatogénesis.¹⁸ Sobre esta base, se han utilizado diferentes dosis y regímenes de tratamiento con gonadotrofina coriónica humana (hCG) o factor liberador de gonadotrofinas (GnRH) considerando que después de su administración los niveles de testosterona aumentan significativamente. Sin embargo, los estudios sobre el tratamiento de criptorquidia con hCG o GnRH han demostrado baja tasas de éxito y una alta tasa de reascenso testicular.¹⁹

Desde el Consenso Nórdico hasta la actualidad, la gran mayoría de las guías y consensos desaconsejan el tratamiento hormonal y recomiendan la orquidopexia temprana. Fundamenta esta recomendación la baja eficacia de los tratamientos hormonales, la falta de datos a largo plazo, la mala calidad de los estudios, la variedad de los protocolos de tratamiento y diferencias en las poblaciones estudiadas.^{5,7,9,20} Por otra parte, hay informes sobre un aumento de la apoptosis de células germinales después del tratamiento con hCG con posibles efectos nocivos sobre estas.²¹

Tratamiento quirúrgico

La base del tratamiento de los testículos no descendidos es quirúrgica, en manos de cirujanos pediátricos con experiencia. Por lo general, no se recomiendan las imágenes ni la terapia hormonal preoperatorias, excepto en circunstancias específicas. El crecimiento testicular y el potencial de fertilidad mejoran cuando la orquidopexia se realiza antes del año de edad.^{7,9,10,16,22} La orquidopexia temprana es beneficiosa para el crecimiento testicular prepúberal. En niños con antecedentes de criptorquidia unilateral congénita operados a los 9 meses de edad, se constató aumento significativo del volumen testicular entre los 6 meses y 4 años de la orquidopexia

comparado con ningún crecimiento en aquellos operados a los 3 años de edad.²³ Asimismo, en caso de descenso espontáneo de un testículo criptórquido, se vio que este fue de menor tamaño que el contralateral escrotal, durante un seguimiento a lo largo de 5 años.²⁴

La orquidopexia temprana en los pacientes con criptorquidia se asocia con niveles más altos de inhibina B sérica y/o niveles más bajos de FSH, lo que sugiere una mejor función de las células de Sertoli, en comparación con la orquidopexia tardía.²⁵ Un gran estudio de casos y controles realizado en Alemania informó que la edad en la corrección de la criptorquidia (incluidos los pacientes tratados con orquidopexia, hCG o análogos de GnRH) se correlaciona positivamente con los niveles séricos de FSH y LH, y negativamente con el volumen testicular y concentración de esperma. No hubo correlación entre la edad en el momento de la corrección de la criptorquidia y el nivel de testosterona sérica.²⁶

La criptorquidia se asocia con un aumento de la pérdida de células germinales, con consecuente afectación de la fertilidad, que empeora con el tiempo de permanencia del testículo fuera de la posición escrotal. La orquidopexia temprana se asoció con una mayor concentración de esperma y mejor volumen testicular.

En conclusión, la orquidopexia temprana se asocia con un mejor resultado para la función de las células de Sertoli y mayor número de células germinales, pero con respecto a las células de Leydig, como lo demuestran los niveles de testosterona y LH, los beneficios son controvertidos.

En condiciones normales, la cantidad máxima de células germinales se encuentra a los 3 meses de edad, luego el número disminuye significativamente durante los primeros 3 años de vida. Este descenso es más marcado en los testículos criptórquidos que en los normalmente descendidos. Por lo tanto, las guías actuales para el manejo de la criptorquidia recomiendan la orquidopexia antes de los 12 o 18 meses de vida.^{5,7,9,20}

CONCLUSIÓN

La criptorquidia es una condición frecuente que debe ser oportunamente detectada y tratada para evitar el compromiso de la fertilidad y el riesgo de transformación maligna. Las recomendaciones actuales refuerzan la importancia del examen físico como principal herramienta diagnóstica y la relevancia de reconocer condiciones que puedan

acompañarse de criptorquidia, pero merezcan evaluación más profunda, solicitud de estudios y derivación a especialistas, como los cuadros de DSD, anorquia, síndromes genéticos, entre otros. La orquidopexia temprana (antes de los 12-18 meses), en manos de cirujanos pediátricos, es el tratamiento de elección. ■

AFILIACIONES

Los autores del presente documento pertenecen a las siguientes instituciones:

Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (MC); Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (AA, AK); Hospital Italiano de Buenos Aires (GA); Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, Buenos Aires (SB); Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza (SD, SMB); Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba (SM); Hospital General de Agudos Dr. E. Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (MRA).

REFERENCIAS

1. Comité Nacional de Endocrinología. Tendencias actuales en el tratamiento y seguimiento de la criptorquidia. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(2):176-80.
2. Shin J, Jeon GW. Comparison of diagnostic and treatment guidelines for undescended testis. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(11):415-21.
3. Rodprasert W, Virtanen HE, Mäkelä JA, Toppari J. Hypogonadism and Cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;10:906.
4. Comité Nacional de Endocrinología. Recomendaciones para diagnóstico y tratamiento de la criptorquidia. *Arch Argent Pediatr.* 2001;99(4):372-4.
5. Martin Ritzén E, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr.* 2007;96(5):638-43.
6. Matsumoto AM, Anawalt B. Testicular Disorders. En Melmed S, Auchus RJ, Goldfin AB, Koenig RJ, Rosen CJ, (eds). *Williams Textbook of Endocrinology.* 14th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:668-755.
7. Chedrawe ER, Keefe DT, Romao RLP. Diagnosis, Classification, and Contemporary Management of Undescended Testicles. *Urol Clin North Am.* 2023;50(3):477-90.
8. Niedzielski JK, Oszukowska E, Stowikowska-Hilczek J. Undescended testis - Current trends and guidelines: A review of the literature. *Arch Med Sci.* 2016;12(3):667-77.
9. Kolon TF, Herndon CDA, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, et al. Evaluation and treatment of Cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol.* 2014;192(2):337-45.
10. Kim JK, Chua ME, Ming JM, Dos Santos J, Zani-Ruttenstock E, Marson A, et al. A critical review of recent clinical practice guidelines on management of cryptorchidism. *J Pediatr Surg.* 2018;53(10):2041-7.
11. Braga LH, Lorenzo AJ. Cryptorchidism: A practical review for all community healthcare providers. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(1-2 Suppl 1):S26-32.
12. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to

- steroid 21-hydroxylase deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043-88.
13. Grinspon RP, Gottlieb S, Bedecarrás P, Rey RA. Anti-Müllerian hormone and testicular function in prepubertal boys with cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:182.
 14. Jespersen K, Ljubic ML, Johannsen TH, Christiansen P, Skakkebaek NE, Juul A. Distinguishing between hidden testes and anorchia: the role of endocrine evaluation in infancy and childhood. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(1):107-17.
 15. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): A Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(7):415-29.
 16. Braga LH, Lorenzo AJ, Romao RLP. Canadian Urological Association-Pediatric Urologists of Canada (CUA-PUC) guideline for the diagnosis, management, and followup of cryptorchidism. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(7):E251-60.
 17. Renault CH, Aksglaede L, Wojdemann D, Hansen AB, Jensen RB, Juul A. Minipuberty of human infancy – A window of opportunity to evaluate hypogonadism and differences of sex development? *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;25(2):84-91.
 18. Hadziselimovic F. On the descent of the epididymo-testicular unit, cryptorchidism, and prevention of infertility. *Basic Clin Androl.* 2017;27:21.
 19. Wei Y, Wang Y, Tang X, Liu B, Shen L, Long C, et al. Efficacy and safety of human chorionic gonadotropin for treatment of cryptorchidism: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(8):900-6.
 20. Radmayr C. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology guidelines. *J Pediatr Urol.* 2017;13(5):550.
 21. Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, Tilly JL, Wikström S. Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *J Clin Invest.* 1997;100(9):2341-6.
 22. Gates RL, Shelton J, Diefenbach KA, Arnold M, St Peter SD, Renaud EJ, et al. Management of the undescended testis in children: An American Pediatric Surgical Association Outcomes and Evidence Based Practice Committee Systematic Review. *J Pediatr Surg.* 2022;57(7):1293-308.
 23. Kollin C, Karpe B, Hesser U, Granholm T, Ritzén EM. Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchiopexy at age 9 months or 3 years. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 2):1589-93.
 24. Kollin C, Granholm T, Nordenskjöld A, Ritzén EM. Growth of spontaneously descended and surgically treated testes during early childhood. *Pediatrics.* 2013;131(4):e1174-80.
 25. Trsinar B, Muravec UR. Fertility potential after unilateral and bilateral orchidopexy for cryptorchidism. *World J Urol.* 2009;27(4):513-9.
 26. Rohayem J, Luberto A, Nieschlag E, Zitzmann M, Kliesch S. Delayed treatment of undescended testes may promote hypogonadism and infertility. *Endocrine.* 2017;55(3):914-24.