

La gestione del bambino con testicolo ritenuto

Una sorveglianza della pratica clinica in Italia

FEDERICO MARCHETTI¹, LUCA RONFANI¹, JENNY BUA¹, GIANLUCA TORNESE¹, GIANNI PIRAS², GIACOMO TOFFOL²
a nome del Gruppo di Studio italiano sul testicolo ritenuto (vedi elenco a fine articolo)

Comitato Scientifico

FRANCESCO CHIARELLI³, MICHELE GANGEMI², JÜRGEN SCHLEEF¹, GIORGIO TAMBURLINI¹, ALESSANDRO VENTURA¹

¹Clinica Pediatrica, Servizio di Epidemiologia e Biostatistica, Dipartimento di Chirurgia, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

²Associazione Culturale Pediatri

³Clinica Pediatrica, Università di Chieti

Cerchiamo di migliorare, ragazzi; cerchiamo di migliorare.

Il testicolo ritenuto (TR) (testicolo criptorchide) è presente alla nascita in percentuali variabili dal 2% all'8%; in Italia la stima della prevalenza è del 3,5%. Il suo trattamento ottimale è stato oggetto di dibattito per decenni. La difficoltà nel raggiungere un consenso nella comunità scientifica dipende in gran parte dalla necessità di avere un lungo follow-up dalla diagnosi sino al raggiungimento della piena funzione testicolare in età adulta. Tuttavia negli ultimi anni, grazie soprattutto a ricerche eseguite nei Paesi del Nord Europa, si sono rese disponibili sufficienti informazioni che hanno permesso conclusioni (anche se preliminari) su molte di queste controversie.

Recentemente su *Acta Paediatrica* sono stati pubblicati articoli di revisione della letteratura sull'argomento^{3,5} e un Consenso sul trattamento del TR stilato da un gruppo di clinici e ricercatori provenienti da cinque Paesi nordici (Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia e Svezia) sulla base delle evidenze fino a ora disponibili⁶. La Consensus è stata pubblicata nella versione italiana riadattata su *Medico e Bambino*⁷.

Le raccomandazioni riportate nella Consensus, su quando e come trattare il TR, sono importanti per poter preve-

MANAGEMENT OF UNDESCENDED TESTIS: A SURVEY OF CLINICAL PRACTICE IN ITALY (*Medico e Bambino* 2010;29:250-258)

Key words

Cryptorchidism, Guidelines, Hormonal treatment, Orchiopexy, Current management

Summary

Background: The aims of our study were to describe the current management of cryptorchidism among Italian family paediatricians (FP) and detect any difference from the recently published Nordic Consensus guidelines.

Methods: An online questionnaire was filled in by 140 Italian FP from 18/20 Italian regions. The questionnaire requested information on all children with cryptorchidism born between 1/01/2004 and 1/01/2006, their characteristics and management.

Results: Data on 169 children with undescended testis were obtained. Among those, 24% had at diagnosis a retractile testis, while 76% had a true cryptorchidism. Mean age at diagnosis was 9.6 months (SD 13.2; range 0-52.8). In 16% of cases cryptorchidism resolved spontaneously at a mean age of 25.2 months (SD 12; range 6-46.8). On the overall cases, 99 subjects (59%) underwent orchiopexy at mean age of 22.8 months (SD 10.8; range 1.2-56.4), 13% of which before 1 year of age. The intervention was performed by a paediatric surgeon in 89% of cases, with a success rate of 91%. Orchiopexy was the first line treatment in 82/99 cases (83%), while preceded by hormonal treatment in the other 17 cases. Hormonal treatment was used as first line in 20% of cases with a reported success rate of 25% (n=8/32). Overall, 18 children did not undergo any intervention (mean age at last follow up 44.4 months; SD 12; range 20.4-62.4).

Conclusions: Our study showed an important delay in orchiopexy. Moreover, a high percentage of children with undescended testis was treated with hormonal therapy, although it is not recommended by the recent guidelines.

nire le conseguenze in età adulta di una mancata discesa testicolare, quali l'azoospermia o l'oligospermia^{3,8}, l'insufficienza endocrina^{9,10} e la possibile degenerazione tumorale del TR¹¹⁻¹³ (Box 1).

Le raccomandazioni^{6,7} che sono state formulate possono essere così riassunte:

a) non viene raccomandata nella stragrande maggioranza dei casi di TR la terapia ormonale (con hCG e/o

LHRH), per gli scarsi risultati immediati e per i possibili eventi avversi a lungo termine sulla spermatogenesi^{4,6};

- b) l'intervento di orchidopessi viene consigliato fra il 6° e 12° mese di vita (nei casi di TR non palpabile o palpabile che, dopo i 6 mesi, non rimanga nello scroto una volta riposizionato) oppure alla diagnosi, se questa avviene dopo l'anno di età;
- c) l'orchidopessi, prima dei 12 mesi, dovrebbe essere eseguita esclusivamente in centri dotati di una struttura di chirurgia pediatrica o urologia pediatrica e che dispongano di anestesisti pediatri.

Alle stesse raccomandazioni sono giunte le linee guida pubblicate da chirurghi svizzeri, basate sempre sulle evidenze prodotte dalla revisione della letteratura¹⁴.

A fronte di queste recenti raccomandazioni, le pratiche attuali sulla gestione del TR risultano essere, almeno in Italia, poco conosciute e verosimilmente molto eterogenee. Il pediatra di famiglia (PdF) riveste un ruolo importante nella gestione del bambino con TR, in quanto è responsabile della diagnosi corretta, del follow-up e dell'invio al chirurgo pediatra nei tempi opportuni.

Tenendo in considerazione la rilevanza del problema relativo al trattamento del TR in merito non solo alle possibili complicanze in età adulta, ma anche agli aspetti organizzativi della gestione nella realtà italiana, abbiamo ritenuto opportuno eseguire, nell'ambito della pediatria di famiglia, uno studio osservazionale retrospettivo, con l'obiettivo di documentare, su una coorte di bambini con TR, le scelte terapeutiche adottate (uso/non uso della terapia ormonale, tempi dell'intervento di orchidopessi), prima della pubblicazione della Consensus.

MATERIALI E METODI

Lo studio è descrittivo e multicentrico e ha richiesto la partecipazione dei PdF appartenenti alla rete dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP) (www.acp.it). Il progetto di lavoro è stato presentato e discusso con ciascun referente dei Gruppi dell'ACP in una riunione

DEFINIZIONI	
Testicolo sovrascrotale	Testicolo non palpabile a livello della borsa scrotale o palpabile a livello inguinale
Testicolo retrattile o in ascensore	Testicolo palpabile in sede sovrascrotale, che tramite manovre di palpazione può essere riposizionato nello scroto e che vi rimane dopo tale riposizionamento
Testicolo ritenuto o criptorchidismo	Testicolo non palpabile a livello della borsa scrotale (ad esempio testicolo sovrascrotale) o testicolo palpabile in sede sovrascrotale che, dopo i sei mesi di vita, non rimane una volta riposizionato nello scroto

Tabella 1

operativa. Il protocollo definitivo di lavoro¹⁵ è stato pubblicato e inviato a tutti i partecipanti allo studio con discussione in ogni singola realtà territoriale degli obiettivi e delle modalità di raccolta delle informazioni.

Sono stati reclutati tutti i bambini con la diagnosi di TR osservati presso l'ambulatorio del PdF. Per ciascun bambino è stata compilata una scheda di rilevazione, validata in una fase pilota (Asolo).

Criteri di inclusione e modalità di raccolta dati

Sono stati inclusi tutti i bambini nati fra il 1° gennaio 2004 e il 1° gennaio 2006 con la diagnosi di TR. Al momento della rilevazione (inizio 2008) i bambini avevano un'età compresa fra i 2 e 4 anni. Sono stati esclusi dall'analisi i soggetti con risoluzione spontanea nei primi 6 mesi di vita (per definizione).

Per ogni bambino è stata completata una scheda di rilevazione dati (disponibile on-line http://www.medicoebambino.com/index.php?id=RI0805_10.html) con informazioni riguardanti il PdF partecipante allo studio e il bambino che ha avuto, durante il periodo di sorveglianza considerato, la diagnosi di TR.

Le informazioni richieste sono state riprese dall'archivio storico della cartella clinica informatizzata di cui erano in possesso tutti i PdF partecipanti allo studio ed erano relative: all'età in cui era stata formulata la diagnosi, alla tipologia clinica di TR (Tabella 1), alla presenza di una patologia concomitante clinicamente rilevante, all'utilizzo della terapia ormonale, all'età eventuale dell'intervento di orchidopessi e al centro di riferimento chirurgico che lo aveva eseguito.

Le schede sono state compilate su supporto informatico on-line direttamente dai PdF partecipanti e successivamente analizzate a livello centrale (Trieste).

Variabili di esito

Le variabili di esito primarie hanno riguardato:

- a) l'età media dell'intervento di orchidopessi;
- b) l'uso/non uso della terapia ormonale;

- c) la sede in cui l'intervento è stato eseguito con riferimento all'uso di un centro di chirurgia pediatrica o meno.

Le variabili di esito secondarie sono state: l'età media alla diagnosi di criptorchidismo, la descrizione delle caratteristiche cliniche della popolazione di studio rispetto al criptorchidismo (mono o bilateralità; posizione del testicolo, ad esempio sovrascrotale, retrattile), la prevalenza riferita di successo/fallimento della terapia ormonale, le eventuali complicanze dell'intervento chirurgico.

Analisi dei dati

È stata realizzata un'analisi puramente descrittiva. Le variabili categoriche sono presentate come numeri assoluti e percentuali, le variabili continue come medie, deviazioni standard, minimo e massimo (range). Si è optato per l'utilizzo delle medie rispetto a quello delle mediane in quanto i valori risultavano sostanzialmente sovrapponibili. Per l'analisi dei dati si è utilizzato il pacchetto statistico SPSS per Windows, versione 11.

RISULTATI

Hanno aderito al progetto 162 PdF, di cui 140 (86%) hanno effettivamente partecipato alla rilevazione. Il numero medio di assistiti per pediatra è pari a 895 (DS 148). Il 63% è di sesso femminile. La distribuzione dei PdF per Regione è riportata nella Figura 1.

Ottantatré/140 pediatri (59%) seguivano soggetti con TR nel periodo definito dal protocollo di ricerca, per un totale di 177 bambini reclutati. Il 45% dei pediatri (n=38) aveva in carico nel periodo di osservazione 1 caso, il 28% (n=23) 2 casi, il 16% (n=13) 3 casi, e l'11% (n=9) 4 o più casi. Dopo l'esclu-

sione di 3 casi per non rispondenza ai criteri di inclusione e di 5 con risoluzione spontanea nei primi 6 mesi di vita, sono stati considerati per l'analisi finale i dati relativi a **169 bambini**.

Caratteristiche dei bambini con criptorchidismo (n=169)

Il peso medio alla nascita era di 3248 g (DS 609), l'età gestazionale media di 39 settimane (DS 2,1) (85% dei soggetti erano nati tra 37 e 41 settimane). Il 5% della madri era fumatrice in gravidanza; il 2% aveva presentato diabete in gravidanza.

Nella *Tabella II* vengono presentate le principali caratteristiche cliniche dei bambini arruolati rispetto alla patologia oggetto dello studio. L'età media alla diagnosi era di 9,6 mesi. Il 26% presentava un criptorchidismo bilaterale e il 24% un testicolo retrattile (o in ascensore). Il 16% (n=27) presentava patologie o sindromi associate.

Misure di esito

Nella *Figura 2* e nella *Tabella III* sono riportati i principali risultati in riferimento alle misure di esito primarie dello studio. In 27/169 bambini considerati per l'analisi (16%) vi è stata una discesa spontanea del TR, senza necessità di intervento (età media 25,2 mesi; DS 12; range 6-46,8 mesi).

Utilizzo della terapia ormonale

Complessivamente sono stati sottoposti a trattamento con ormoni 43 bambini/169 (25%), di cui 32 prima della chirurgia, 10 dopo la chirurgia e 1 sia pre che post-chirurgia. L'età media di inizio della terapia ormonale prechirurgica era di 21,6 mesi (DS 12; range 0,6-50,4 mesi). Dei 33 casi (su 169, 20%) che hanno eseguito il trattamento ormonale prima della chirurgia, 18 sono stati trattati con hCG (età media 25,2 mesi; DS 12; range 0,6-50,4 mesi) e 15 con LHRH (età media 18 mesi; DS 12; range 6-42 mesi). Nessun bambino è stato trattato con entrambi i farmaci.

Il trattamento ha portato a risoluzione del problema in 8/32 casi (25%) (dm=1), di cui 6/17 (35%) trattati con hCG e 2/15 (13%) trattati con LHRH.

Utilizzo della chirurgia

Sulla popolazione totale, 99/167 bambini (59%; dm=2) sono stati sottoposti a intervento di orchidopessi. L'età media dell'intervento è stata di **22,8 mesi** (DS 10,8; range 1,2-56,4 mesi). Solo il 13% dei bambini è stato sottoposto a chirurgia entro il primo anno di vita, secondo quelle che sono le correnti raccomandazioni. Il 37% dei bambini ha eseguito l'intervento oltre i 2 anni di età. Nell'89% dei casi l'intervento

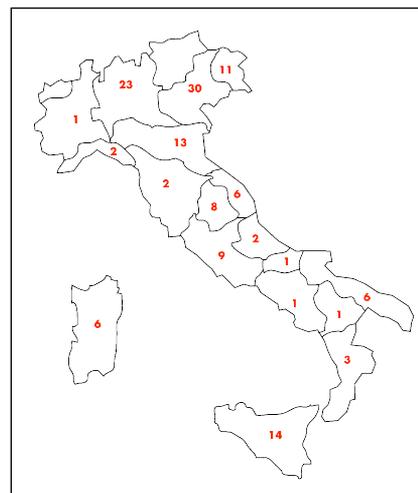


Figura 1. Distribuzione dei pediatri di famiglia partecipanti allo studio per Regione di appartenenza.

di orchidopessi è stato realizzato presso un centro di chirurgia pediatrica; nell'87% dei casi in un centro chirurgico della regione. Il successo della terapia chirurgica è riportato nel 91% dei casi; 3 bambini sono stati sottoposti a un secondo intervento di orchidopessi. Non sono state riportate complicanze della chirurgia.

La distribuzione della popolazione chirurgica rispetto all'utilizzo o meno della terapia ormonale prima dell'intervento evidenzia che 82 bambini sono stati sottoposti a chirurgia senza ricevere un precedente trattamento ormonale. L'età media dell'intervento è stata di 22,8 mesi (DS 12; range 1,2-56,4 mesi; dm=1). Di questi solo 11 bambini (14%) sono stati sottoposti a chirurgia entro il primo anno di vita. In 74 casi la chirurgia ha portato a risoluzione del problema, in 3 casi è stato necessario un secondo intervento, in 1 caso l'intervento ha rilevato anorchia e in 4 casi l'esito non era chiaramente riportato. Otto bambini risultano avere la chirurgia programmata.

Tra i 24 casi che non hanno risolto il problema dopo terapia ormonale in prima battuta, 17 sono stati sottoposti a intervento chirurgico (età media 24 mesi; DS 9,6; range 8,4-37,2 mesi) con discesa del testicolo in 16 casi, 3 hanno l'intervento programmato, 4 sono stati definiti in attesa. Solo 2/17 bambini (12%) sono stati sottoposti a chirurgia

CARATTERISTICHE DEI BAMBINI CON TESTICOLO RITENUTO

Età media alla diagnosi in mesi (dm=1)	9,6 (DS 13,2; range 0-52,8)
Età alla diagnosi (categorie)	
- < 6 mesi	104 (62%)
- tra 6 e 11 mesi	19 (11%)
- tra 12 e 23 mesi	21 (13%)
- 24 mesi o più	24 (14%)
- bambini con diagnosi alla nascita	95 (56%)
- dato non conosciuto dal pediatra	14 (8%)
Criptorchidismo	
- destro	62 (37%)
- sinistro	62 (37%)
- bilaterale	45 (26%)
Esame obiettivo al momento della diagnosi (dm=1)	
- testicolo sovrascrotole inguinale	72 (43%)
- testicolo sovrascrotole non palpabile	55 (33%)
- testicolo retrattile	41 (24%)
Presenza di patologie o sindromi associate	27 (16%)
Età media all'ultimo follow-up in mesi (dm=6)	36 (DS 13,2; range 4,8-62,4)

dm=numero di soggetti con dati mancanti

Tabella II

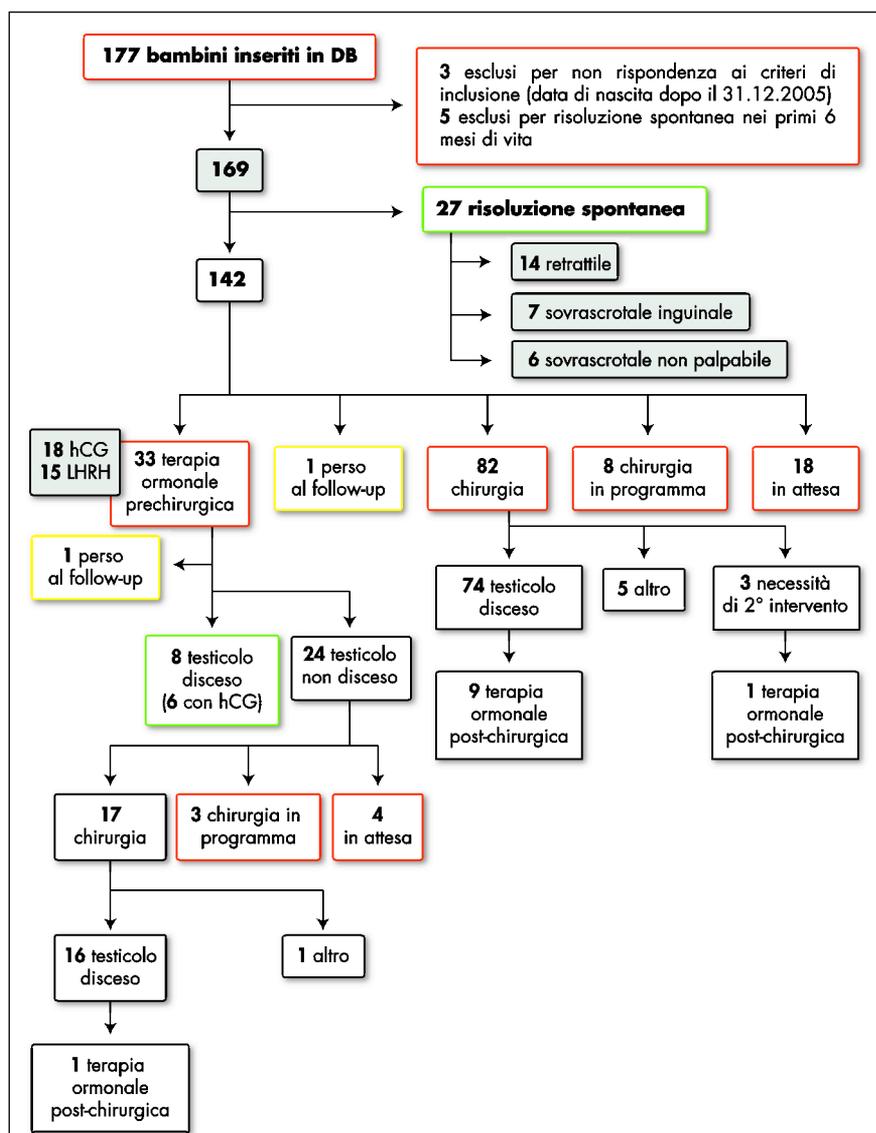


Figura 2. Analisi della popolazione arruolata con testicolo ritenuto rispetto alle misure di esito.

entro il primo anno di vita. Diciotto bambini (8 con TR inguinale o sovrascrotales) non risultano aver ricevuto alcun trattamento al momento della rilevazione (età media di follow-up 44,4 mesi; DS 12; range 20,4-62,4 mesi).

Utilizzo della terapia ormonale ed età media della chirurgia per Regione

Sono stati analizzati i dati delle 5 Regioni con il maggior numero di bambini arruolati in modo da consentire una valutazione comparativa dei dati. I risultati evidenziano una certa variabilità tra le Regioni sia in merito all'utilizzo della terapia ormonale che ai tempi

dell'intervento di orchidopessi (*Tabella IV*). In particolare, solo il 12% dei bambini in Friuli Venezia Giulia (FVG) è stato sottoposto al trattamento con ormoni rispetto al 36% e 44% della Sicilia e Umbria, rispettivamente. L'età media dell'orchidopessi risulta essere più precoce in FVG e Lombardia rispetto a Sicilia, Umbria e Veneto.

DISCUSSIONE

Se teniamo conto di una stima dell'incidenza del TR del 3,5%² ogni anno in Italia nascono circa 16.000 bambini

affetti da questa condizione. Se ci si basa su stime di prevalenza recenti, come quella riportata nel Regno Unito¹⁶, il numero dei bambini affetti alla nascita è circa il doppio. Questo alla luce dei risultati di diverse sorveglianze condotte negli ultimi anni che dimostrerebbero un incremento nell'incidenza dei casi affetti da criptorchidismo¹⁶, anche se con differenze tra le nazioni¹⁷. Circa la metà di questi bambini con TR ha una discesa spontanea del testicolo entro i 6 mesi di vita (la maggioranza entro 3 mesi)¹⁶ e pertanto non è definibile come criptorchidismo vero e proprio. Per la restante metà e per un numero non irrilevante di casi con TR acquisito^{16,18}, la probabilità che il testicolo rimanga criptorchide è quasi assoluta, fatta eccezione per i casi con testicolo retrattile. Un problema quindi rilevante da un punto di vista epidemiologico, ma con quali possibili conseguenze e con quali implicazioni da un punto di vista di gestione?

Dai dati che si ricavano da studi di popolazione emerge che la prevalenza di disturbi della riproduzione maschile siano aumentati nel corso degli ultimi 50 anni¹, con larghe variazioni geografiche che hanno fatto ipotizzare la possibilità che il problema sia da riferire a un insieme di cause genetiche e ambientali. L'insieme di queste condizioni può determinare la "sindrome disgenetica testicolare" (TDS) che avrebbe origine nelle prime fasi della vita e che avrebbe come causa una relativa deficienza testicolare e il possibile danno dello sviluppo normale gonadico¹⁹. Il TR e l'ipospadia rappresentano le più comuni condizioni cliniche del possibile disturbo della riproduzione maschile.

Le evidenze prodotte negli ultimi anni dimostrerebbero che in presenza di una condizione di TR il possibile danno della spermatogenesi sarebbe molto precoce e in parte reversibile con l'intervento di orchidopessi^{3-10,21-24} (*Box 1*). Alcuni studi, pubblicati dopo le raccomandazioni sulla gestione della già citata Consensus^{6,7}, evidenziano, sulla base di prelievi bioptici, come il TR abbia un rischio del 2% ogni mese di perdere cellule germinali e dell'1% per le cellule di Leydig, e questo rischio è

ANALISI DI TUTTA LA POPOLAZIONE CON TESTICOLO RITENUTO RISPETTO ALLE MISURE DI ESITO CONSIDERATE

Risoluzione spontanea	27/169 (16%)
- Età media della risoluzione spontanea in mesi	25,2 (DS 12; range 6-46,8)
- Età di risoluzione spontanea (categorie):	
• tra 6 e 11 mesi completi	6 (22%)
• tra 12 e 23 mesi completi	8 (30%)
• 24 mesi o più	13 (48%)
Tattamento ormonale pre-chirurgia	33/169 (20%)
- hCG	18/33 (55%)
- LHRH	15/33 (45%)
Età media all'inizio di terapia ormonale in mesi (dm=1)	21,6 (DS 12; range 6-50,4)
- Età media all'inizio di hCG in mesi (dm=1)	25,2 (DS 12; range 6-50,4)
- Età media all'inizio di LHRH in mesi	18 (DS 12; range 6-42)
Discesa del testicolo dopo trattamento ormonale	8/32 (25%)*
- nei soggetti con criptorchidismo vero	7/28 (25%)
- nei soggetti con testicolo retrattile	1/4 (25%)
- età media in 8 soggetti con risoluzione in mesi	33,6 (DS 12; range 13,2-50,4)
Tattamento chirurgico	99/167 (59%)*
- Età media alla chirurgia in mesi (dm=1)	22,8 (DS 10,8; range 1,2-56,4)
- Età alla chirurgia (categorie) (dm=1):	
< 6 mesi	3 (3%)
tra 6 e 11 mesi completi	10 (10%)
tra 12 e 23 mesi completi	49 (50%)
24 mesi o più	36 (37%)
- Realizzato presso una chirurgia pediatrica	88/99 (89%)
- Realizzato nella regione di residenza (dm=4)	83/95 (87%)
- Trattamento chirurgico in programma	11/167 (7%)
Esito della chirurgia	
- Testicolo disceso	90/99 (91%)
- Necessità di secondo intervento	3/99 (2%)
- Anorchia e posizionamento di protesi	1/99 (1%)
- Esito non chiaro/non specificato	5/99 (5%)
Tattamento ormonale post-chirurgia	11/167 (7%)
- hCG	10/11 (91%)
- LHRH	1/11 (9%)

* 1 soggetto perso al follow-up dal pediatra dopo avvio al trattamento

° 1 soggetto perso al follow-up dopo avvio alla chirurgia

• 17 soggetti dopo trattamento ormonale; 82 sottoposti a chirurgia in prima battuta

Tabella III

molto più alto nei casi di TR che non sono in sede inguinale²⁵. Il problema, in termini di funzione testicolare, si pone in modo particolare nei casi di TR bilaterale (circa 1 caso su 4 di TR). Per i casi di TR monolaterale la storia naturale in termini di capacità riproduttiva non è completamente nota. Di fatto la conta spermatica sarebbe in età adulta più bassa anche nei casi di TR monolaterale, ma non sappiamo con sicurezza se l'intervento di orchidopessi sia in grado di migliorare il tasso di paternità²⁶ (Box I). Oltre al problema della funzione riproduttiva associata alla presenza del criptorchidismo, alcuni

studi avrebbero messo in relazione il TR con il maggiore rischio rispetto alla popolazione non criptorchide di cancro testicolare^{11-13,27-31} (Box I). Questo maggiore rischio è stato recentemente confermato da dati di registro³² e da lavori di metanalisi³³, in particolare per i pazienti che non eseguono l'orchidopessi prima della pubertà^{27,33}.

A fronte di queste problematiche associate alla condizione di TR, recentemente, dopo anni di controversie in merito all'utilizzo o meno della terapia ormonale e al timing dell'intervento di orchidopessi, le raccomandazioni riportate nella Consensus nordica^{6,7} (di

fatto condivise a livello mondiale, sia in ambito specialistico endocrinologico che chirurgico) sono molto precise nel consigliare, nei casi di TR non retrattile, l'intervento chirurgico tra i 6 e i 12 mesi, in centri dotati di specifica competenza per eseguire questa tipologia di intervento (le chirurgie pediatriche o le urologie con anestesisti pediatri). Il timing chirurgico così relativamente precoce ha un suo razionale che è quello di porsi nella condizione di ripristinare completamente il volume e presumibilmente la funzione testicolare, alla luce delle motivazioni che sono state riportate in precedenza, basate su studi osservazionali, ma anche sui risultati del primo RCT che ha valutato la crescita testicolare nei bambini che hanno eseguito l'intervento di orchidopessi all'età di 9 mesi vs i 3 anni di età: un recupero parziale del volume del testicolo è stato osservato nel primo gruppo e non invece nel secondo³⁴.

Per quanto riguarda invece la terapia ormonale, questa non è formalmente raccomandata alla luce di un sfavorevole bilancio tra i possibili benefici molto limitati (efficacia pari a circa il 20% dei casi, che si riduce al 15% per le possibili recidive a fronte di un successo della chirurgia del 95%)^{4,6,7,26} e i rischi del trattamento con possibile danno testicolare e conseguente riduzione della spermatogenesi^{6,7,26,35-37}, oltre che di tipo sistemico³⁸ (Box 2).

La trasferibilità di queste raccomandazioni (già in parte note e discusse da diversi anni) nella pratica clinica rappresenta un obiettivo prioritario che vede coinvolte diverse figure professionali: dai PdF agli specialisti endocrinologi (nella loro decisione di astenersi da qualsiasi intervento terapeutico) e soprattutto i chirurghi pediatri.

Il nostro studio aveva l'obiettivo di documentare retrospettivamente, su una coorte di bambini con TR, le modalità di gestione adottate in Italia prima della pubblicazione della Consensus, al fine di migliorare, qualora necessario, le pratiche assistenziali. La valutazione epidemiologica dei 169 pazienti con TR in carico ai pediatri nel periodo in studio, e di cui è stato possibile descrivere la storia clinica e gli interventi eseguiti, rappresenta a nostro

DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI PER REGIONE RISPETTO ALL'UTILIZZO DELLA TERAPIA ORMONALE E ALL'ETÀ MEDIA DELL'INTERVENTO DI ORCHIDOPESSI

Utilizzo della terapia ormonale			
Regione	Numero di soggetti	Utilizzo di terapia ormonale	Non utilizzo di terapia ormonale
Friuli Venezia Giulia	16	2 (12,5%)	14 (87,5%)
Lombardia	26	7 (26,9%)	19 (73,1%)
Sicilia	22	8 (36,4%)	14 (63,6%)
Umbria	18	8 (44,4%)	10 (55,6%)
Veneto	38	9 (23,7%)	29 (76,3%)

Età media dell'intervento di orchidopessi				
Regione	Numero di soggetti	Media in mesi	DS	Range
Friuli Venezia Giulia	13	21,1	7,2	12-37,2
Lombardia	15	21,2	10,6	8,4-43,2
Sicilia	7	25,0	6,6	15,6-37,2
Umbria	8	25,1	17,8	1,2-50,4
Veneto	24	25,6	11,8	8,4-50,4

Tabella IV

avviso un campione significativo in grado di rispondere a questo obiettivo, se si tiene conto, ad esempio, che recenti studi di prevalenza condotti in Inghilterra sono basati su un numero totale di 44 bambini con TR congenito¹⁶.

Gli indicatori di esito della sorveglianza sono stati quelli definiti come prioritari, per una buona pratica assistenziale, dal documento di indirizzo della Consensus: l'uso o meno della terapia ormonale, i tempi della chirurgia e l'utilizzo di centri di chirurgia pediatrica.

I risultati evidenziano che circa 1 bambino su 5 ha fatto ricorso alla terapia ormonale in prima battuta a un'età media in ogni caso tardiva (21,6 mesi) e come tale indicativa di un generale atteggiamento ingiustificato di attesa, anche di fronte a un bambino con TR non retrattile (Tabella III). Le percentuali di successo della terapia ormonale

Box 1 - RISCHI DEL TESTICOLO RITENUTO

Conta spermatica^{4,20}

La conseguenza principale di una mancata discesa testicolare è rappresentata da una inadeguata spermatogenesi. Solitamente un criptorchidismo bilaterale non trattato è causa di infertilità (azoospermia). È dimostrato, invece, che un criptorchidismo monolaterale trattato non è associato a infertilità, sebbene tali pazienti possano presentare un'alterata conta spermatica (oligospermia).

- Criptorchidismo bilaterale persistente → azoospermia → dopo orchidopessi: 24-32% conta spermatica normale (> 20.000.000/ml)
- Criptorchidismo unilaterale persistente → 41-58% conta spermatica normale → dopo orchidopessi: 68-74% conta spermatica normale (nessuna riduzione del tasso di paternità)

La qualità del liquido seminale in età adulta è condizionata dall'età di esecuzione dell'orchidopessi, in quanto la perdita di cellule germinali è maggiormente pronunciata quanto più tardivo è l'intervento chirurgico.

- Orchidopessi tra 10 mesi-4 anni in criptorchidismo bilaterale → 50-93% conta spermatica normale
- Orchidopessi tra 4-14 anni in criptorchidismo bilaterale → 9-51% conta spermatica normale
- Orchidopessi tra 10 mesi-6 anni in criptorchidismo unilaterale → 68-81% conta spermatica normale
- Orchidopessi tra 9-12 anni in criptorchidismo unilaterale → 61-80% conta spermatica normale

Ormoni sessuali

Un'alterazione della spermatogenesi nell'adulto può essere dimostrata da elevati livelli di FSH e bassi livelli di inibina B. Sembra che esista anche una compromissione delle cellule di Leydig (anche se mancano chiare dimostrazioni a riguardo).

- Storia di criptorchidismo → bassi livelli di inibina B e alti livelli di FSH (marker della funzionalità delle cellule del Sertoli → infertilità)²¹
- Orchidopessi tardiva → effetto avverso anche sulle cellule di Leydig²²
- Orchidopessi prima dei 2 anni → livelli più alti di inibina B²³

Cancro testicolare

Il criptorchidismo è associato con un aumento di 4-5 volte del rischio di carcinoma testicolare. La questione del cancro riassume la questione del testicolo ritenuto come di un organo costituzionalmente displasico, danneggiato ulteriormente dall'effetto ritenzione.

- il 5% dei casi di cancro al testicolo è attribuibile a pregresso criptorchidismo¹²
- il rischio relativo di tumore nei criptorchidi operati è uguale a 2,2; nei criptorchidi non operati o operati dopo 15 anni è 5,4²⁶
- il rischio in caso di criptorchidismo bilaterale è maggiore rispetto all'unilaterale¹²
- nel criptorchidismo unilaterale la maggior parte dei tumori interessa il testicolo affetto, ma nell'8-15% dei casi riguarda il testicolo controlaterale²⁷
- il criptorchidismo operato precocemente o la discesa spontanea non sono associati con un rischio maggiore di cancro testicolare^{12,28,29}
- i gonociti neonatali si trasformano in spermatogoni di tipo A a 3-12 mesi, e questo step è interrotto nei testicoli ritenuti → fenotipo comune con le cellule del carcinoma testicolare in situ (CIS)
- degenerazione temperatura-dipendente
- lo sviluppo della neoplasia si ha nell'età giovane-adulta quando le cellule CIS cominciano a proliferare rapidamente dopo lo sviluppo puberale
- la prevalenza di CIS in maschi adulti con storia di criptorchidismo è del 2,9% (IC 95% 1,8-4,1)³⁰

Box 2 - POSSIBILI EVENTI AVVERSI DELLA TERAPIA ORMONALE PER IL TRATTAMENTO DEL TESTICOLO RITENUTO

L'efficacia complessiva riportata per il trattamento con hCG o LHRH è di circa il 20%, ma la percentuale si riduce se i testicoli retrattili vengono esclusi dalla casistica. Inoltre l'efficacia sembra dipendere dalla posizione iniziale dei testicoli: più bassa è la posizione del testicolo e maggiore è la percentuale di discesa testicolare. Tuttavia, dopo il trattamento ormonale fino al 25% dei testicoli trattati con terapia ormonale torna in posizione soprascrotale successivamente. Sembra che il trattamento ormonale associato al trattamento chirurgico possa migliorare la conta spermatica, ma questi dati devono essere confermati.

Il problema principale, però, resta quello degli eventi avversi (AE) correlati alla terapia ormonale. Generalmente si considerava che gli AE del trattamento ormonale fossero pochi e transitori (erezioni, crescita del pene, peli pubici, dolore nella regione genitale e nel sito di iniezione, disturbi comportamentali), ma è stato dimostrato che:

- il trattamento con hCG prima dell'orchidopessi in ragazzi prepuberi induce **cambiamenti apoptotici nelle cellule germinali e cambiamenti infiammatori nei testicoli**, non visibili in chi viene sottoposto a chirurgia direttamente senza trattamento con hCG³⁴
- il trattamento con hCG è seguito da un **aumento nell'apoptosi delle cellule germinali**; il grado di apoptosi è **inversamente proporzionale al volume testicolare e direttamente proporzionale ai livelli sierici di FSH** 20 anni dopo la terapia, nell'età adulta³⁵
- il trattamento con hCG o GnRH in bambini tra 1 e 3 anni **riduce il numero di cellule germinali**, se comparato con chi viene sottoposto alla sola terapia chirurgica³⁶
- recentemente in uno studio caso-controllo è stato segnalato che la terapia con hCG causa un **significativo aumento della massa del ventricolo sinistro** dovuto agli alti livelli di testosterone³⁷

Gli effetti collaterali del trattamento ormonale possono essere dipendenti dall'età, manifestandosi più frequentemente nei bambini di 1-3 anni.

le sono state complessivamente molto basse (25%), pari a quelle riportate nei lavori di metanalisi²⁶.

Per quanto riguarda l'età della chirurgia, questa risulta essere ancora molto elevata: 23 mesi per la chirurgia primaria e 24 mesi per la chirurgia secondaria a terapia ormonale. La distanza da quelle che sono le raccomandazioni fornite dalla Consensus sono ancora più evidenti se si considera che solo il 13% dei pazienti è stato operato entro l'anno di vita mentre, al contrario, 1 bambino su 3 è stato operato dopo i 2 anni di età. Si tratta comunque di un sicuro progresso rispetto alle pratiche adottate sino a non molti anni fa e che vedevano un largo impiego della terapia ormonale (spesso in associazione) e un timing chirurgico molto tardivo che si è progressivamente ridotto nel corso degli anni³⁹, grazie anche alle prese di posizione dei chirurghi italiani⁴⁰. In una sorveglianza condotta nella città di Napoli sui bambini con TR nati tra il 1995-'99 (con follow-up nel 2001) l'età media dell'orchidopessi risultava essere di 27,8 mesi; un numero rilevante di bambini, a un'età media di 32 mesi,

non aveva ancora programmato l'intervento⁴¹.

Rispetto ad altre sorveglianze condotte in altre nazioni, i risultati ottenuti nel nostro studio evidenziano che il timing chirurgico in Italia è più vicino alle raccomandazioni della Consensus. In uno studio condotto negli Stati Uniti l'età media per l'orchidopessi è risultata essere di 4 anni⁴². In Inghilterra, tra il 1997 e il 2005, la proporzione dei bambini al di sotto dei 2 anni sottoposti a intervento di orchidopessi è aumentata di molto poco, dal 15,8% al 28,5%⁴³.

Le ragioni di questi ritardi e di questa variabilità sono poco conosciute e risentono probabilmente di attitudini e comportamenti professionali e aspetti organizzati differenti, anche a livello regionale, come i risultati del nostro lavoro sembrerebbero dimostrare (*Tabella IV*). In Umbria, ad esempio, i bambini con criptorchidismo sono stati trattati con terapia ormonale 3 volte di più rispetto a quelli del FVG. In Veneto l'orchidopessi è stata eseguita mediamente 6 mesi dopo rispetto al FVG e alla Lombardia.

Molto confortante è invece il risultato sull'utilizzo dei reparti di chirur-

gia che 9 volte su 10 sono pediatriche e quasi sempre della Regione di appartenenza, a conferma della buona rete organizzativa delle chirurgie pediatriche presenti a livello nazionale. Inoltre l'esito della chirurgia risulta essere molto simile nelle percentuali di successo (91%) a quello riportato a livello internazionale²⁶.

I limiti dello studio

La nostra sorveglianza è retrospettiva, e pertanto è possibile che vi sia un bias di ricordo delle informazioni richieste. Tuttavia tutti i PdF aderenti allo studio disponevano di una cartella clinica informatizzata che ha in parte consentito di ridurre questo rischio. Inoltre, in alcuni casi, veniva richiesta un'informazione supplementare di notizie per mezzo di intervista (da parte dei PdF) fatta ai genitori dei bambini con TR. Le caratteristiche della popolazione di bambini reclutati nello studio sono in parte simili a quelli raccolti in altre sorveglianze. In particolare la percentuale dei bambini con TR retrattile (1 bambino su 4) è la stessa di quella riportata in una recente sorveglianza prospettica condotta in Inghilterra¹⁸ mentre più bassa è risultata essere la percentuale dei casi con TR bilaterale (26% vs 46%). Vi è un aspetto descrittivo dello studio in qualche modo inatteso e che si riferisce all'età tardiva della diagnosi (9,6 mesi). In conformità con gli obiettivi primari dello studio l'età alla diagnosi fa riferimento ai bambini affetti da vero criptorchidismo, cioè quelli che non avevano avuto una discesa spontanea del testicolo entro i 6 mesi di vita, epoca in cui è anche possibile che non vi fosse stata ancora una completa presa in carico da parte del PdF. Inoltre non è disponibile l'informazione, in quanto non richiesta, su quanti fossero i bambini con "TR acquisito" che risulta essere relativamente frequente^{16,18}. Tuttavia i limiti della sorveglianza non inficiano a nostro avviso i risultati dello studio rispetto a quelle che sono state le variabili di esito primarie considerate. Pur essendo consapevoli che i risultati non sono rappresentativi di quello che avviene nell'intera realtà nazionale italiana, sono tuttavia indicativi dell'aderen-

za o meno a quelle che sono le principali indicazioni di indirizzo gestionale dei casi con vero TR riportate nella Consensus.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

La corretta e tempestiva gestione dei bambini affetti da criptorchidismo è importante per favorire al meglio lo sviluppo gonadico ed evitare le conseguenze in età adulta di un difetto della spermatogenesi. I risultati del nostro studio hanno consentito, per la prima volta in Italia, di documentare, su un numero di bambini sufficientemente rappresentativo, quelle che sono le pratiche assistenziali adottate di fronte a un bambino con TR prima della pubblicazione della Consensus. La terapia ormonale (non raccomandata) è utilizzata in circa un quarto dei bambini affetti da TR, prevalentemente prima dell'intervento chirurgico, con percentuali di successo, come atteso, molto basse. L'età media dell'intervento è risultata mediamente molto più alta di quella riportata come raccomandazione nel documento di Consenso (tra i 6 e i 12 mesi), e solo il 13% dei bambini è stato sottoposto a chirurgia entro il 1° anno di vita. Sembra esserci una certa variabilità tra le Regioni in merito all'utilizzo della terapia ormonale e all'età media in cui viene eseguito l'intervento di orchidopessi.

A partire dai risultati ottenuti si rende necessaria l'implementazione, sia a livello nazionale che nelle singole realtà regionali, delle indicazioni riportate nel documento di Consenso al fine di verificarne prospettivamente l'applicabilità sui nuovi nati con la diagnosi di criptorchidismo. Questo percorso deve vedere impegnate le società scientifiche e i singoli operatori (Pdi, endocrinologi e chirurghi pediatri) che sono coinvolti nella gestione del bambino con TR.

Indirizzo per corrispondenza:

Federico Marchetti
e-mail: marchetti@burlo.trieste.it

MESSAGGI CHIAVE

Cosa conoscevamo sull'argomento

- Esiste molta controversia in letteratura sulle indicazioni in merito al corretto trattamento del bambino affetto da TR, sia per quanto riguarda l'utilizzo o meno della terapia ormonale, sia per quanto riguarda la tempistica dell'intervento di orchidopessi.
- Un recente documento di Consenso pubblicato nel 2007, prodotto in 5 Paesi del Nord Europa (e ripreso su molte riviste che si occupano del problema del criptorchidismo), ha come rationale il presupposto che l'accordo sull'applicabilità, nella pratica, su quando e come trattare il TR sia importante per poter prevenire le conseguenze in età adulta, quali l'azoospermia o l'oligospermia, l'insufficienza endocrina e la possibile degenerazione tumorale del testicolo ritenuto.
- Le raccomandazioni prodotte nella Consensus non prevedono nella stragrande maggioranza dei casi di TR la terapia ormonale; l'intervento di orchidopessi viene consigliato fra i 6-12 mesi di vita; l'orchidopessi, prima dei 12 mesi, dovrebbe essere eseguita esclusivamente in centri dotati di una struttura di chirurgia o urologia pediatrica e che dispongano di anestesisti pediatri.
- Non è noto quanto queste raccomandazioni siano adottate nella corrente pratica assistenziale italiana.

Cosa aggiunge questo lavoro

- In Italia la terapia ormonale (prevalentemente con gonadotropina corionica) è utilizzata in circa 1 bambino su 4 affetto da TR, prevalentemente prima dell'intervento chirurgico, con percentuali di successo riportate (25%) simili a quelle che si ricavano dai lavori di meta-analisi degli RCT.
- L'età media dell'intervento è risultata molto più alta (23 mesi) di quella riportata come raccomandazione nel documento di Consenso, mentre solo il 13% dei bambini è stato sottoposto a chirurgia entro il 1° anno di vita. Al contrario il 37% dei bambini ha eseguito l'intervento dopo i 2 anni di età.
- Sembra esserci una certa variabilità tra le Regioni in merito all'utilizzo della terapia ormonale e all'età media in cui viene eseguito l'intervento di orchidopessi.
- Nella stragrande maggioranza dei casi l'intervento di orchidopessi è stato realizzato presso un centro di chirurgia pediatrica della Regione di residenza.
- La trasferibilità delle raccomandazioni nella pratica corrente italiana è una priorità che vede coinvolti i pediatri di famiglia, gli endocrinologi e i chirurghi pediatri.

Bibliografia

1. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, et al. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr* 2007;96:611-6.
2. Ghirri P, Ciulli C, Vuerich M, et al. Incidence at birth and natural history of cryptorchidism: a study of 10,730 consecutive male infants. *J Endocrinol Invest* 2002;25:709-15.
3. Virtanen HE, Cortes D, Rajpert-De Meyts E, et al. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism. *Acta Paediatr* 2007;96:622-7.
4. Thorsson AV, Christiansen P, Ritzén M. Efficacy and safety of hormonal treatment of cryptorchidism: current state of the art. *Acta Paediatr* 2007;96:628-30.
5. Thorup J, Haugen S, Kollin C, et al. Surgical treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:631-7.
6. Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:638-43.
7. Conte E, Chiarelli F. Il trattamento del testicolo ritenuto. *Medico e Bambino* 2007;26:573-9.
8. Lee PA. Fertility after cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. *Urology* 2005;66:427-31.

9. Lee PA, Coughlin MT. Leydig cell function after cryptorchidism: evidence of the beneficial result of early surgery. *J Urol* 2002;167:1824-7.
10. Andersson AM, Jørgensen N, Frydelund-Larsen L, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3161-7.
11. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Møller C, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol* 1989;142:998-1001, discussion 1001-2.
12. Møller H. Epidemiological studies of testicular germ cell cancer. Thames Cancer Registry, Thesis, King's College London, 2001.
13. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004;22:2-14.
14. Gapan C, Frey P, Cachat F, et al. Management of cryptorchidism in children: guidelines. *Swiss Med Wkly* 2008;138:492-8.
15. Marchetti F, Bua J, Tornese G, Toffoli G, a nome del Gruppo di Coordinamento dello Studio. La gestione del bambino con testicolo ritenuto: dalla pratica clinica all'applicazione

delle linee guida. Protocollo di studio. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2008;11(5); http://www.medicoebambino.com/?id=RI0805_10.html

16. Acerini CL, Miles HL, Dunger DB, Ong KK, Hughes IA. The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort. *Arch Dis Child* 2009;94:868-72.

17. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004;363:1264-9.

18. Thayyil S, Shenoy M, Agrawal K. Delayed orchidopexy: failure of screening or ascending testis. *Arch Dis Child* 2004;89:890.

19. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reprod (Oxford)* 2001;16:972-8.

20. Taskinen S, Hovatta O, Wikström S. Early treatment of cryptorchidism, semen quality and testicular endocrinology. *J Urol* 1996;156:82-84.

21. Andersson AM, Petersen JH, Jørgensen N, Jensen TK, Skakkebaek NE. Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as tools in the evaluation of infertile men: significance of adequate reference values from proven fertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2873-9.

22. Lee PA, Coughlin MT. Leydig cell function after cryptorchidism: evidence of the beneficial result of early surgery. *J Urol* 2002;167:1824-7.

23. Coughlin MT, Bellinger MF, Lee PA. Age at unilateral orchidopexy: effect on hormone levels and sperm count in adulthood. *J Urol* 1999;162:986-8.

24. Canavese F, Mussa M, Cortese MG, et al. Sperm Count of young men surgically treated for cryptorchidism in the first and second year of life: fertility is better in children treated at a younger age. *Eur J Pediatr Surg* 2009;19:388-91.

25. Tasian GE, Hittelman AB, Kim GE, Di Sandro MJ, Baskin LS. Age at orchidopexy and testis palpability predict germ and Leydig cell loss: clinical predictors of adverse histological features of cryptorchidism. *J Urol* 2009;182:704-9.

26. Ritzén EM. Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol* 2008;159:S87-S90.

27. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1835-41.

28. Giwercman A, Grindsted J, Hansen B, Jensen OM, Skakkebaek NE. Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study. *J Urol* 1987;138:1214-6.

29. Herrinton LJ, Zhao W, Husson G. Management of cryptorchism and risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 2003;157:602-5.

30. Pottner LM, Brown LM, Hoover RN, et al. Testicular cancer risk among young men: role of cryptorchidism and inguinal hernia. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:377-81.

31. Rørth M, Rajpert-De Meyts E, et al. Carci-

noma in situ in the testis. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34 (Suppl 205):166-86.

32. Johnson KJ, Ross JA, Poynter JN, Linabery AM, Robison LL, Shu XO. Paediatric germ cell tumours and congenital abnormalities: a Children's Oncology Group study. *Br J Cancer* 2009;101:518-21.

33. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. *J Urol* 2009;181:452-61.

34. Kollin C, Karpe B, Hesser U, Granholm T, Ritzen EM. Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchiopexy at age 9 months or 3 years. *J Urol* 2007;178:1589-93.

35. Heiskanen P, Billig H, Toppari J, et al. Apoptotic cell death in the normal and cryptorchid human testis: the effect of human chorionic gonadotropin on testicular cell survival. *Pediatr Res* 1996;40:351-6.

36. 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;100:2341-6.

37. Cortes D, Thorup J, Visfeldt J. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol* 2000;163:1290-2.

38. Pirgon O, Atabek ME, Oran B, Suleymanoglu S, Meral C. Treatment with human chorionic gonadotropin induces left ventricular mass in cryptorchid boys. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:449-54.

39. Gugliemi M, Pocecco M. Criptorchidismo, fimosi, varicocele. *Andrologia a due voci. Medico e Bambino* 1997;16:573-6.

40. Messineo A. Il testicolo ritenuto. Il punto di vista del chirurgo pediatra. *Medico e Bambino* 2002;21:119.

41. Raimondi F, Bussi M, Capasso L, et al. Caratteristiche alla nascita, evoluzione e terapia del testicolo ritenuto in 7199 neonati. *Medico e Bambino* 2002;21:116-9.

42. Barthold JS, González R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol* 2003;170:2396-401.

43. McCabe JE, Kenny SE. Orchidopexy for undescended testis in England: is it evidence based? *J Pediatr Surg* 2008;43:353-7.

PEDIATRI DI FAMIGLIA CHE HANNO PARTECIPATO ALLO STUDIO

ACP Asolo	Bologna B, Callegari M, De Santi M, Dell'Antonia F, Gaiotti P, Matteoli G, Toffol G, Zini A, Zuccolo ML
ACP Cagliari	Cera M, Concas L, Lixia G, Madeddu E, Marongiu F, Masala P
ACP Campania	Manetti S
ACP Centro Sicilia	Speciale S
ACP del Salento	Cavallo R, Innocente M
ACP Ferrara	Cafaro C
ACP Jacopo da Ponte	Bonin P, Finco M, Scala R
ACP Lazio	Coltura E, Falasconi AM, Marolla F, Marolla L, Nardini P, Oliviero L, Rafele I, Reali L, Valente M
ACP L. Corner	Frison E, Semenzato F
ACP Marche	Amadio C, Angelini P, Bollettini S, Liberati M, Olimpi LM
ACP Milano	Aimino E, Basilico E, Biolchini A, Cajani M, Casiraghi EM, Clerici Schoeller M, Corbetta D, Del Bono GP, Di Francesco C, Di Pietro ME, Gussoni C, Lambiase R, Mantegazza M, Narducci M, Primi A, Rimoldi R, Rogari P, Tulipano C, Zanetto F
ACP Molise	Zarrilli S
ACP Ovest	Garrone G
ACP Puglia-Basilicata	Abadessa A, Dell'Edera L, Fortunato V, Lisi V, Martoccia M, Rella F
ACP Romagna	Alberti A, Casalboni R, Ciambra R, Degli Angeli M, Donati D, Faberi P, Faedi CM, Gorini S, Lucchi E, Mazzini F, Poggioli B, Stazzoni A; Capomolla D, Gurnari AS, Profiti V
ACP Stretto-Calabria	Bontempo F, Cambria R, Cammarota MS, Conti Nibali S, Crupi I, Siracusano MF
ACP Trinacria	Aloisio A, Amoroso B, Belvedere L, Lo Cascio A, Portera G, Primavera G, Rinaudo B
ACP Umbria	Auriti L, Berardi C, Bianchi S, Sonaglia F
ACP Versilia	Neri P
ACP Verona	Accordini G, Borghesani M, Brutti P, Gangemi M, Lonardi S, Martinati L, Raimo F, Tommasi M, Zanini S.
APeL	Conforti G
ARP Vicenza	Andreotti MF, Fusco F, Pasinato A, Salvadori R, Sambugaro D, Spanevello V, Stocchero L
Pediatrî singoli	Besoli G, Binni O, Brusadin L, Budassi R, Canfora G, Cappellani E, Cazzuffi MA, De Angelis R, Francano B, Gaeta G, Giroto S, Lazzzerini U, Lepre G, Longaretti A, Lorenzon M, Martello C, Materassi P, Mittiga S, Molino O, Muzzolini C, Nicoloso F, Rosi A, Scornavacca G, Servello R, Vivaldi A