

Frecuencia del Macroorquidismo en Pacientes con Retraso Mental: Según el Criterio de Evaluación

Dr. Alejandro Zavala B.; Dr. Ives Lacassie S.¹.

Frequency of Macroorchidism in Mentally Retarded Patients: According to Evaluation Criteriae

On the phenotypic screening of the Fragile-X Syndrome in an institution for the mentally retarded (MR), a high frequency of macroorchidism (MO) was found using international values for testicular volumes (TV)¹. The report of normal TV in Chilean school-age children², led us to reevaluate the prevalence of MO using these values. As these are slightly higher than foreign measurements, the percentage of MO found in the older group (>15 y.o) decreased from 28.57 to 23.9 ($p > 0.50$). However the total frequency of macroorchidies changed from 17.64 to 18.05 ($p > 0.50\%$) due to a relative increase (6.97 to 10%) of MO in the youngest group. This increment was not due to the subtle differences between the reference values but to the actual exclusion of 27.9% of MR subjects with bilateral cryptorchidism (14.11% in the total group). The prevalence of MO in the older group, according to other standards used in similar studies, showed differences ranging from 28.57% to 12.82%. According to our criteriae of evaluation the use of normal Chilean values for the determination of MO in our country seems to be convenient. The methods for the clinical evaluation of MO are briefly reviewed.

(Key words: Macroorchidism; Mental retardation; Testicular volume).

La delimitación del Síndrome del X-frágil en los últimos años, su reconocimiento como una causa frecuente de retraso mental en todos los países donde se le ha investigado y la aparente respuesta al tratamiento con ácido fólico han despertado gran interés en él.³⁻¹⁰. Una de las características clínicas que más ha llamado la atención y permitido su búsqueda fenotípica es la presencia de macroorquidismo (MD)¹⁻³⁻¹¹⁻¹², evidente no sólo en la pubertad, sino en algunos casos en la niñez, en el recién nacido e incluso en el feto³⁻¹³⁻¹⁶. En la búsqueda de este síndrome en pacientes deficientes mentales institucionalizados, basada en la presencia de MO¹, fue necesario evaluar el volumen testicular (VT) y definir MO utilizando tablas extranjeras¹⁷. La publicación de VT normales para la población escolar chilena por Valenzuela y col en 1983², nos ha motivado a reevaluar la población

estudiada, usando estos valores y revisar las diferentes técnicas de medición testicular, discutiendo algunos de los problemas que su uso conlleva.

La medición del VT constituye sólo una aproximación. Numerosas técnicas y cifras de VT "normales" han sido publicadas. Una enumeración cronológica de algunas de ellas se presenta en la Tabla 1. Las diferencias de VT en algunas poblaciones han sido atribuidas fundamentalmente a diferencias étnicas¹⁸⁻¹⁹. En los asiáticos se han descrito VT menores que en caucásicos y negros, entre los cuales no habría diferencias¹¹⁻¹⁹. Las etapas de maduración testicular serían las mismas en diferentes poblaciones pero con variaciones en el tiempo y tamaño alcanzado²⁰. Aunque hay correlación entre VT y edad ósea, así como entre VT y edad cronológica, la mejor correlación del VT sería con la etapa de desarrollo puberal¹⁷⁻¹⁹.

La medición del VT se realiza principalmente a través de modelos comparativos (orquidómetro) y por fórmulas matemáticas. En la actualidad se están utilizando plantillas volumétricas con volúmenes estandarizados en una población brasileña²¹. Los orquidómetros son collares con elipses de volúmenes determinados. El más utilizado es el orquidómetro de Prader¹⁷⁻²²⁻²³, aunque también existen otros modelos²⁴⁻²⁵.

1. Unidad de Genética, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Santiago-Chile.

Trabajo presentado en las X Jornadas Nacionales de Pediatría Viña del Mar, 1983, y Financiado por DIB. U. de Chile.

El Dr. Zavala, en la actualidad es Becado en Cirugía Infantil, Hospital Dr. E. González Cortés.

Tabla 1.
Volumen testicular. Síntesis cronológica de valores publicados

1902 Spangaro	: Largo: 40-50 mm., Alto: 20-27 mm., Ancho: 25-35 mm.
1913 Schuttze	: Largo: 40-50 mm., Alto: 20-25 mm., Ancho: 18-24 mm.
1914 Mita	: Largo: 38 mm., Alto: 24 mm., Ancho: 23 mm.
1943 Schoenfeld y Beebe	: Orquidómetro No Prader, VTM 8-25 ml.
1948 Engeberg	: Orquidómetro No Prader de 6 modelos ("del tamaño de un peroto a tamaño adulto normal").
1948 Hurxthal	: Orquidómetro No Prader de 8 modelos (2 ml - 18 ml).
1949 Hansen	: Introduce fórmula para elipse de rotación, $VT = 0.52 \times LXT^2$, VTM 23.5 ml.
1951 Lambert	: Fórmula para elipse de rotación, $VT = 0.71 \times LXT^2$, VTM 34.7 ml
1952 Hansen y With	: Fórmula para elipse de rotación, $VT = 0.52 \times (L - 1 \text{ mm}) \times (T - 1 \text{ mm})^2$
1962 Rundle y Sylvester	: Fórmula Lambert, VTM 31.1 ml.
1963 Dooren y col.	: Orquidómetro No Prader, VTM (16 años): 12 ml.
1967 Prader	: Orquidómetro Prader 12 modelos, VTM 15-25 ml.
1968 Van Wierengen	: Confecciona nuevo orquidómetro.
1968 Andersen	: Cálculo VT en base a eje longitudinal exclusivo
1969 Zilka y Laron	: Orquidómetro de Prader, VTM 17 ml.
1970 Barhini	: Orquidómetro de Prader, VTM (17 años): 17 ml.
1974 Zachmann y col.	: Orquidómetro de Prader, VTM 18.6 ml.
1983 Valenzuela y col.	: Orquidómetro de Prader, VTM 22.9 ml \pm 3.5 ml. T. derecho, 21.88 ml \pm 3.9 ml. T. izquierdo

VT = Volumen Testicular

VTM = Volumen Testicular Medio.

Los orquidómetros tienen la ventaja de ser de fácil manejo, con escasa manipulación genital, y, en el caso del orquidómetro de Prader, de haber sido utilizado en diferentes poblaciones¹⁷⁻²². Tienen la desventaja de ser un método comparativo, por lo que se requiere entrenamiento para su uso adecuado, y tener volúmenes fijos, por lo que volúmenes intermedios son determinados solamente por aproximación². Además no permiten la cuantificación del VT mayores como sucede con los casos de macroorquidismo que nos interesan.

Las fórmulas matemáticas requieren medir los ejes longitudinal y transversal, utilizando una regla métrica de plástico o calibrador micrométrico (calíper). La más utilizada es la fórmula de Hansen ($VT = 0.52 \times L \times T^2$)²³, introducida al estudio del X-frágil por Cantú y col¹³. Las fórmulas tienen la ventaja de requerir sólo acuciosidad en la medición y no el mayor entrenamiento necesario para comparar con los orquidómetros. Además el instrumento que se requiere, la regla métrica, está al alcance de cualquier médico. Tiene la desventaja de requerir mayor manipulación genital y la técnica de medición no estar totalmente estandarizada, pudiendo existir diferencias en la determinación de los ejes (por ejemplo, si se incluye o no en la valoración el epidídimo o el espesor del escroto) con las consecuentes variaciones del VT.

Utilizando estos métodos se han publicado diferentes tablas obtenidas en diversas poblaciones, habitualmente en estudios transversales, con distintos rangos de "normalidad" (Fig. 1). Algu-

nas de éstas son criticables, como es el caso de la curva A obtenida en una institución para deficientes mentales²⁵. La posible inclusión de sujetos con el síndrome del X-frágil o el síndrome de RM + MO sin fragilidad cromosómica²⁶⁻²⁷, frecuentes en estas instituciones³, pudiera explicar el mayor VT encontrado.

MATERIAL Y METODO

En el trabajo preliminar se calcularon los VT de 85 sujetos con RM internados en el Pequeño Cottolengo (Santiago, Chile), utilizando la fórmula de Hansen¹. Se definió como macroorquídico al sujeto con VT mayor a +2 DS para la edad, de acuerdo a las tablas de Zachmann¹⁷. En estas tablas el VT medio entre los 12,5 y los 19-20 años fue obtenido en un estudio transversal, y los valores entre los 10 y 12 años en un estudio longitudinal. En el trabajo previo¹ se consideró el VT mayor en forma independiente, y en los menores de 10 años, no considerados en la tabla de Zachmann, se utilizó como valor "normal", en forma arbitraria pero más exigente, el volumen de los 10 años.

En el presente trabajo se compara la distribución de los VT obtenidos en el primer estudio, con la obtenida por las tablas de Valenzuela y col y con la de Zachmann, considerando sólo los VT medios cuando fue posible y sólo para mayores de 10 años. Además se compara la variación en la incidencia de MO de acuerdo al grado de desarrollo puberal de Tanner para VT medio y al criterio de Howard-Peebles en los mayores de 15 años.

cráterios que son utilizados en algunos trabajos.

En la Tabla 2 se presenta el número de sujetos en que no había testículos palpables o sólo uno de ellos estaba descendido, lo que impide en estos casos calcular el VT medio. El chi cuadrado considerando los normales criptoquídicos uni y bilateral de acuerdo a la edad, es altamente significativo ($X^2 = 16.0296$; $p < 0.001$).

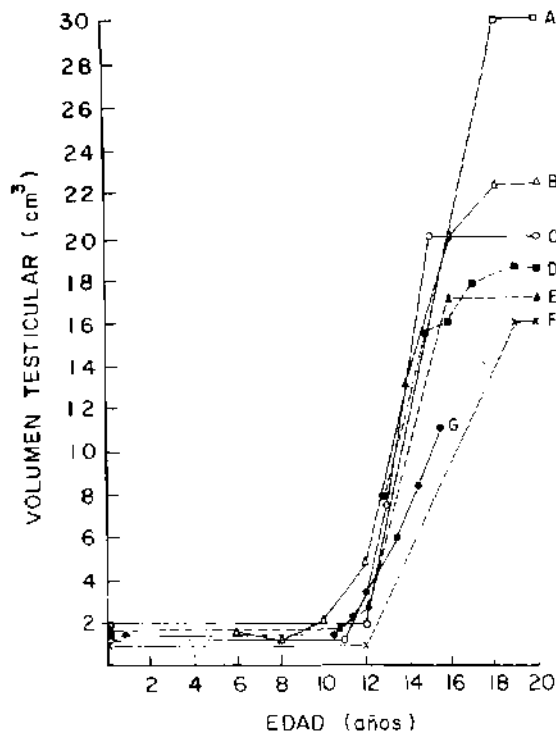


Figura 1. A) Rundle y Sylvester: Arch. Dis. Child. 37: 514, 1962 (Fórmula Lambert. Pobl. de RM Caterham); B) Valenzuela et al.: Rev. Chil. Pediatr. 54: 240, 1983 (O. de Prader. Pobl. Escolar Santiago Norte); C) Prader.: Triangle 7: 240, 1966 (O. de Prader - Pobl.); D) Zachmann y Prader.: Helv. Paediat. Acta 29: 61, 1974. (O. de Prader. Pobl. Zurich); E) Zilka y Laron.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 29: 1409, 1969. (Fórmula Hansen y With. Pobl. Israel). F) Schoenfeld y Beebe: J. Urol. 48: 759, 1942. (O. no Prader - Pobl.) G) Dooten et al.: Med. T. Genesck. 107: 1519, 1963. (O. no Prader Pobl. Holandes).

Adaptado de Laron, Z. y Zilka: E.J. Clin. Endocrinol. Metab. 29: 1409, 1969.

Tabla 2.

Frecuencia clínica de testículos no descendidos

Edad (años)	N	Sólo un testículo palpable		Sin testículos palpables	
		N	%	N	%
<15	43	6	13.95	12	27.9
>15	42	3	7.14		
TOTAL	85	9	10.58	12	14.11

RESULTADOS

En la Tabla 3 se presenta el porcentaje de MO en la población total y separada en mayores y menores de 15 años, para cada uno de los criterios de evaluación utilizados. Los resultados obtenidos con las tablas de Valenzuela (columna C) no demuestran diferencias significativas ($p > 0.05$) al compararlos separados por grupos etarios, con los obtenidos por Zachmann (columnas A y B) utilizando la prueba de chi cuadrado, la de Fischer o ambas.

En la Figura 2 se observa la distribución del VT medio para la edad de cada uno de los sujetos en las curvas de VT medio de Zachmann y col. (A), Valenzuela y col. (B) y según el criterio de Tanner (C).

DISCUSION

Dado que no existen diferencias significativas entre los VT obtenidos con orquidómetro de Prader y la fórmula de Hansen¹⁹⁻²², por facilidad práctica y por el hecho de que al estudiar pacientes con MO frecuentemente se encuentran valores fuera del rango del orquidómetro, hemos utilizado y recomendamos medir el largo y ancho testicular con regla métrica y calcular el VT mediante la fórmula de Hansen. Antes de nuestro trabajo preliminar, en Chile se habían publicado sólo tablas para VT derecho²⁸. La publicación de valores para ambos testículos permite tanto la evaluación de MO unilateral como el uso de valores promedio². Varios trabajos²⁶⁻²⁹ han utilizado el percentil 90 de VT (23-25 ml) como límite superior normal. Nosotros hemos considerado MO a todo sujeto con volúmenes mayores a + 2DS para la edad correspondiente. El alto número de sujetos retrasados mentales sin testículos palpables, especialmente entre los menores de 15 años (Tabla 2) hizo que en el trabajo preliminar fueran considerados dentro del grupo "normal" o no macroorquídico, lo que implicaría una eventual subestimación de la población con MO. En este trabajo se excluyeron los sujetos sin testículos palpables o aquellos con sólo uno cuando la tabla de comparación utilizaba VT medio, incluyéndose en la categoría No Aplicable (NA). La gran proporción de criptorquídea encontrada ha sido también descrita, recientemente, en poblaciones de deficientes mentales en EE.UU.³⁰

Los 12 sujetos con MO detectados inicialmente en el grupo mayor de 15 años disminuyen a 10 al aplicar la tabla chilena, debido a que sus valores son más exigentes. En otras palabras, la población chilena estudiada tiene volúmenes testiculares algo mayores que poblaciones caucásicas

extranjerías (Fig. 2). En los menores de 15 años se mantuvo el número de sujetos con M.O. Al excluir sin considerar como "normales a los 12 sujetos sin testículos palpables y a un menor de 6 años, el porcentaje de MO aumentaría de 6,97 a 10% (Tabla 3.c). Esto sucede porque el número de sujetos disminuye de 43 a 30, manteniéndose los 3 sujetos con MO. La utilización de las Tablas de Zachmann considerando VT medio disminuye el número de MO de 3 a 1, indicando que sólo existía MO unilateral. Sin embargo, el mayor número de sujetos con testículos altos uni o bilateral reduce la población aplicable a 20 (columna B) disminuyendo el porcentaje de MO a 5%. Esto demuestra la conveniencia de utilizar la tabla chilena con valores individuales en nuestra población. La mayor proporción de M.O. que resulta con la tabla chilena en comparación con la de Zachmann medio (columna C vs B), tam-

bién se observa en los mayores de 15 años. Si bien el porcentaje de MO en la población estudiada sería levemente inferior al utilizar las tablas chilenas con las mismas condiciones o criterios, el porcentaje de positividad se mantiene cuando ambas tablas son correctamente aplicadas. Con las tablas de Tanner y Howard-Peebles se obtuvieron los valores más bajos de MO. Estas utilizan VT promedios, su uso restringido en la niñez y lo arbitrario de la última hacen que sean menos utilizadas en la práctica clínica.

Dado que pueden haber diferencias étnicas^{2, 11 - 18 - 19} y de hecho las mediciones de la población chilena son mayores y con mayor dispersión (Fig. 2), parece recomendable el uso de las Tablas de Valenzuela y col. en nuestro medio. Para edades inferiores a 6 años, mientras no existan estudios nacionales, parece adecuado usar la Tabla de Prader^{2,3}, y en los menores de 1

Tabla 3.
Frecuencia de macroorquidismo de acuerdo al criterio de evaluación.

Tablas VT usado	A Zachmann ^{1,2} Indep. ¹	B Zachmann ^{1,2} Promedio	C Valenzuela ² Indep.	D Tanner ^{1,2} Promedio	E ^c Howard-Peebles ⁶ Promedio
Mayores de 15 años					
N	42	39	42	39	39
N.A. ^d	0	3 ^a	0	3 ^a	3 ^a
Normales	30	31	32	32	34
M.O.	12	8	10	7	5
% M.O.	28.57	20.51	23.8	17.94	12.82
Menores de 15 años					
N	43	20	30	24	
N.A. ^d	0	23 ^{a,b}	13 ^{a,b}	19 ^{a,b}	
Normales	40	19	27	24	
M.O.	3	1	3	0	
% M.O.	6.97	5.00	10	0	
Total Pob. Aplic.	85	59	72	63	
% M.O.	17.64	15.25	18.05	11.11	

^aNo se puede calcular VTM

^bQuedan fuera de la Tabla por edad

^cMO = VT > 34 ml

^dNo aplicable

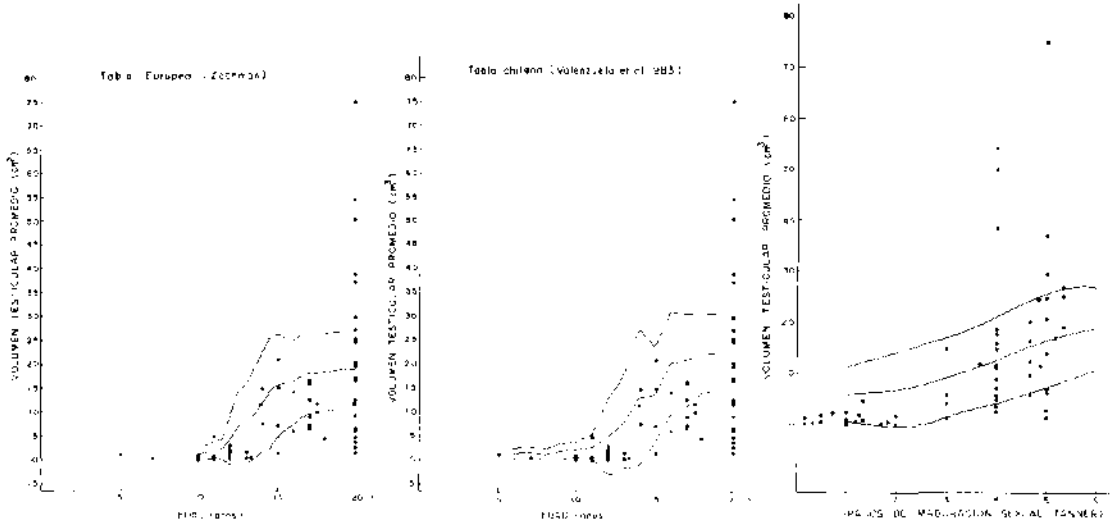


Figura 2.: Distribución del volumen testicular medio adaptado de Zachmann y col. (A), Valenzuela y col. (B), Tanner (C).

año, la Tabla de Cassorla y col.²⁴ que sería la única con VT medidos en forma mensual.

En la evaluación de pacientes con RM, con o sin antecedentes familiares, debe investigarse el MO por la posibilidad de detectar un síndrome del X-frágil o de Martín Bell³. La descripción de MO aún en etapa fetal en este síndrome y la alta frecuencia de criptorquidea entre deficientes mentales hacen plantear la posibilidad de que el MO pudiese constituir una causa de criptorquidea, haciendo interesante investigar este síndrome en pacientes con criptorquidea uni o bilateral y RM o retardo del desarrollo psicomotor.

RESUMEN

En el rastreo fenotípico del síndrome del X-frágil en una institución para retrasados mentales a través de la medición del volumen testicular (VT), se encontró una alta frecuencia de macroorquidismo (MO)¹. En ese estudio se utilizaron tablas extranjeras de VT. La publicación de VT normales en una población escolar chilena² nos motivó a reevaluar la prevalencia de MO usando estos valores que son ligeramente mayores. En la población mayor de 15 años, el porcentaje de MO disminuyó de 28,57 a 23,9% (P 0.50). Sin embargo, la frecuencia total de MO aumentó de 17,64 a 18,05% (p 0.50) debido a un aumento relativo de menores de 15 años con MO (6,97 a 10%) como consecuencia de la exclusión de un 27,9% de niños con criptorquidea bilateral. Esta estaba presente en el 14,11% del total de la población estudiada. Al utilizar otros criterios empleados en estudios similares, la prevalencia de MO en el grupo

post-puberal varió entre 12,82 y 28,57%.

De acuerdo a nuestro criterio de evaluación, parece altamente recomendable el uso de los valores normales chilenos para determinar MO en nuestro país.

Se revisan además los métodos de evaluación de VT utilizados en clínica.

REFERENCIAS

1. Lacasse, Y., Zavala, A., Curotto, B., Aliende, M.A., De Andraca, I.: Búsqueda fenotípica del RM ligado al sexo: Síndrome del Xq fra. Rev. Chil. Pediatr. 53: 419, 1982.
2. Valenzuela, C., Avendaño, A., Patri, A., Sepúlveda, H.: Tamaño testicular en escolares. Rev. Chil. Pediatr. 54: 240, 1983.
3. Opitz, J.M., Sutherland, G.R.: Conference Report: International Workshop on the fragile X and X-linked mental retardation. Am. J. Med. Genet. 17: 5, 1984.
4. Rhoades, F.A.: X-linked mental retardation and fragile X or marker X Syndrome. Pediatrics. 69: 668, 1982.
5. Lejeune, J.: Is the fragile X syndrome amenable to treatment? Lancet 1: 273, 1982.
6. Harpey, J.P.: Treatment of fragile-X. Pediatrics 69: 670, 1982.
7. Brown, W.T., Jenkins, E.C., Friedman, E., Brooks, J., Cohen, J.L., Duncan, L., Hill, A.L., Malik, M.N., Morris, V., Wolf, E., Wisniewski, K., French, J.H.: Folic acid therapy in the fragile X syndrome. Am. J. Med. Genet. 17: 289, 1984.
8. Carpenter, N.J., Barber, D.H., Jones, M., Lindley, W., Carr, C.: Controlled six month study of oral folic acid therapy in boys with Fragile X-linked mental retardation. Am. J. Hum. Genet. 35: 82A, 1983.
9. Hagerman, R., McBogg, P., Levitus, A., McGavran, L., Smith, A., Berry, B., Braden, M., Van Housen, K., Newali, K., Matus, I.: Folic acid treatment of

- the Fragile X Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 35: 92A, 1983.
10. *Lacassie, Y., Curotto, B., Alliende, M.A., De Andraca, I., Zavala, A.*: Evaluación preliminar del tratamiento con ácido fólico en dos pacientes con retraso mental ligado al sexo y macroorquidismo. *Rev. Med. Chil.* 112: 469, 1984.
 11. *Rhoades, F.A.*: Fragile X-syndrome in Hawaii: A summary of clinical experience. *Am. J. Med. Genet.* 17: 209, 1984.
 12. *Brown, W.T., Mezzocappa, P.M., Jenkins, E.C.*: Screening for Fragile X syndrome by testicular size measurement. *Lancet* 2: 1055, 1981.
 13. *Cantù, J.M., Scaglia, H.E., Medina, M., González-Dídez, M., Morato, T., Moreno, M.E., Pérez-Palacios.*: Inherited congenital normofunctional testicular hyperplasia and mental deficiency. *Hum. Genet.* 33: 23, 1976.
 14. *Jenkins, E.C., Brown, W.T., Brooks, J., Duncan, L.J., Rudelli, R.D., Wisniewski, H.M.*: Experience with prenatal fragile X detection. *Am. J. Med. Genet.* 17: 215, 1984.
 15. *Carpenter, N.J., Leichtman, L.G., Say, B.*: Fragile X-linked mental retardation (A survey of 65 patients with Mental Retardation of Unknown origin). *Am. J. Dis. Child.* 136: 392, 1982.
 16. *Rudelli, R.D., Jenkins, E.C., Wisniewski, K., Moretz, R., Byrne, J., Brown, W.T.*: Testicular size in fetal fragile X syndrome. *Lancet* 1: 1221, 1983.
 17. *Zachmann, M., Prader, A., Kind, H.P., Hafliger, H., Budliger, H.*: Testicular volume during adolescence. *Helv. Paediat. Act.* 29: 61, 1974.
 18. *Schonfeld, W.A., Beebe, G.W.*: Normal growth and variation in male genitalia from birth to maturity. *J. Urol.* 48: 759, 1942.
 19. *Daniel, W.A., Feinstein, R.A., Howard-Peebles, P.N., Baxley, W.D.*: Testicular volume of adolescence. *J. Pediatr.* 101: 1010, 1982.
 20. *Gardner, L.I.*: Endocrine and genetic diseases of childhood and adolescence. W.B. Saunders Co., Philadelphia. Segunda Edición, 1975.
 21. *Bustos, E.*: Comunicación personal, 1983.
 22. *Laron, Z., Zilka, E.*: Compensatory hypertrophy of testicle in unilateral cryptorchidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29: 1409, 1969.
 23. *Prader, A.*: El tamaño de los testículos. Valoración y significación clínica. *Triángulo* 7: 240, 1967.
 24. *Cassorla, F.G., Golden, S.M., Johnsonbaugh, R.E., Heroman, W.M., Loriaux, D.L., Sherins, R.J.*: Testicular volume during early infancy. *J. Pediatr.* 99: 742, 1981.
 25. *Rundle, A.J., Sylvester, P.E.*: Measurement of testicular volume. *Arch. Dis. Child.* 37: 514, 1962.
 26. *Howard-Peebles, P.N., Finley, W.H.*: Screening of mentally retarded males for macro orchidism and fragile X chromosome. *Am. J. Genet.* 15: 631, 1983.
 27. *Garrido, P., Navarrete, A., Curotto, B., Alliende, M.A., Zavala, A., Lacassie, Y.*: Estudio diagnóstico genético en pacientes con retraso mental institucionalizados. III. Síndrome de retraso mental más macroorquidismo sin fragilidad X., X Jornadas Nacionales de Pediatría, Viña del Mar, Diciembre 1983.
 28. *Valenzuela, C., Avendaño, A.*: Antropometría y maduración sexual de escolares de un área de Santiago de Chile. *Boi. Of. Sanit. Panam.* 87: 113, 1979.
 29. *De Arce, M.A., Kearns, A.*: The fragile X syndrome: the patients and their chromosomes. *J. Med. Genet.* 21: 84, 1984.
 30. *Cortada, X., Kousseff, B.G.*: Cryptorchidism in mental retardation. *J. Urol.* 131: 674, 1984.