

Frecuencia de malformaciones congénitas genitales y urológicas en Colombia

Frequency of genito-urinary congenital malformation in Colombia

Dres. Ignacio Zarante¹;
Ana María Zarante²;
Nicolás Fernández³.

Introducción: Las malformaciones congénitas son una patología común dentro de las cuales las malformaciones urológicas y genitales son unas de las más frecuentemente encontradas.

Material y Método: Se realizó la revisión de las bases de datos generadas por el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) en 6 hospitales de Colombia, se tomaron los datos de todos los pacientes con anomalías genitales y urológicas y dos controles sanos del mismo sexo con el fin de evaluar posibles factores de riesgo.

Resultados: La prevalencia de las malformaciones genitales y urinarias en este período fue de 0,25%. Previamente, un estudio colombiano había reportado que la prevalencia para malformaciones urológicas era de 0,43% superior a la encontrada. Las malformaciones más frecuentes fueron las Hipospadias con una tasa de 14,57 x 10,000 nacimientos y en cuanto a la detección ecográfica las malformaciones urológicas fueron diagnosticadas más frecuentemente que las genitales.

Conclusiones: La tasa de malformaciones tanto urológicas como genitales es más baja que la reportada por otros países. Dentro de las variables estudiadas los pacientes con malformaciones presentaron menor peso y edad gestacional que los controles como ya se ha descrito en la literatura.

PALABRAS CLAVE: Malformaciones urológicas y genitales; Prevalencia; Frecuencia; Detección ecográfica.

Introduction: The congenital malformations are very common, being one of the most common the ones of the genitourinary tract.

Material and Methods: We analyzed the information collected in the database of the Latin American Collaborative Study of Congenital Defects (ECLAMC). The study involved 6 different hospitals in Colombia, members of the ECLAMC. We selected any patient that was born with either genital or urinary malformations. In order to compare the cases, we used two controls for each case in order to detect any risk factors associated with the development of genitourinary tract malformations.

Results: The prevalence of genitourinary tract anomalies was 0,25%, much lesser than our previous study which reported a prevalence of 0,43%. The most common detected anomaly was Hypospadias being 14,57 for every 10.000 newborns. Urinary tract anomalies were more frequently detected with prenatal US than genital anomalies.

Conclusion: The rate of congenital genitourinary anomalies is less than the one reported in other countries. One of the associated risk factors with genitourinary tract anomalies were low birth weight and gestational age.

Instituto de Genética Humana,
Pontificia Universidad Javeriana.
(Bogotá – Colombia)

¹ Médico Genetista, Instituto de Genética Humana Pontificia Universidad Javeriana.

² Médico General, Instituto de Genética Humana Pontificia Universidad Javeriana.

³ Médico y Cirujano, Instituto de Genética Humana Pontificia Universidad Javeriana.

Correspondencia:
Ignacio Zarante
Carrera 7° # 40-62, Edificio 32, Bogotá
(Colombia).
izarante@javeriana.edu.co

Between the variables the patients with malformation present low weight and minor gestational age than the controls. However; the maternal age was not a factor of risk for these defects.

KEY WORDS: Urological and Genitals malformations; Prevalence; Frequency; Ultrasound detection.

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas (MC) conllevan un gran impacto social debido a su alta frecuencia a nivel mundial. Aproximadamente del 2 al 3% de los niños que nacen anualmente presentan algún tipo de MC¹ las cuales representan aproximadamente el 28,6% de las muertes en lactantes². Dentro del grupo de MC las malformaciones urológicas (MU) representan cerca de 1/3 del total³.

Mediante el uso de ultrasonografía prenatal (USP) en los últimos 20 años se ha incrementado la detección de malformaciones generales en un 1%, de las cuales el 50% corresponden a defectos estructurales del sistema nervioso central, 15% del tracto gastrointestinal, 8% malformaciones cardiopulmonares y 20% MU, siendo la hidronefrosis la más frecuentemente diagnosticada⁴. La incidencia, en general, estimada para las MU es de aproximadamente un 0,65% en recién nacidos y presentan un riesgo de recurrencia entre un 8-10%⁵.

Las causas de las MU hasta ahora se están dilucidando, pero por ahora se consideran de origen multifactorial. Algunos genes como el PAX-2 o el KAL se han asociado con defectos únicos como hipoplasia renal o hipogonadismo⁶.

En Colombia, un estudio realizado entre el 2001 y el 2004 con 30.250 nacidos vivos (NV), encontró que la incidencia de MU fue de 0,43%, siendo más frecuente las hipospadias y la criptorquidia; se determinó que el principal factor de riesgo asociado fue el bajo peso al nacer. Otros factores identificados en este estudio fueron el consumo de alcohol por la madre durante la gestación y la consanguinidad entre los padres⁷.

Basados en la experiencia previa decidimos hacer una descripción epidemiológica de las malformaciones del tracto génito-urinario con una población de 46.809 nacimientos según los datos recolectados por el ECLAMC en 6 hospitales vinculados con el proyecto.

MATERIAL Y MÉTODO

Recolección de datos y selección de la población:

Se realizó una búsqueda de la información en la Base de datos del ECLAMC registrada en el Instituto de Genéti-

ca Humana de la Pontificia Universidad Javeriana en Bogotá, Colombia. El período analizado fue el comprendido entre enero de 2004 y agosto del 2007. Los Hospitales se describen en la Tabla 1. La recolección de la información

Hospital	Nivel de complejidad	Número de nacimientos/año	Ciudad, Departamento
Hospital Universitario de San Ignacio	Nivel III	2.890	Bogotá, Cundinamarca
Fundación Clínica Emmanuel	Nivel II	1.290	Bogotá, Cundinamarca
Clínica David Restrepo	Nivel II	1.800	Bogotá, Cundinamarca
Hospital Simón Bolívar	Nivel III	2.880	Bogotá, Cundinamarca
Clínica Veraguas	Nivel III	5.300	Bogotá, Cundinamarca
Clínica Villa del Pilar	Nivel II	1.320	Manizales, Caldas

Tabla 1. Caracterización y distribución geográfica de los Hospitales de la población en estudio.

fue realizada según el protocolo del ECLAMC descrito por Castilla E. 2004⁸. Durante este proceso, médicos entrenados previamente en la metodología del ECLAMC asisten a diferentes hospitales examinando a los recién nacidos de forma detallada en busca de malformaciones. Se considera caso a los malformados vivos de cualquier peso y muertos mayores de 500 gramos. Los controles serán los recién nacidos vivos no malformados de igual sexo al malformado que hayan nacido en el hospital inmediatamente después del caso. Previo al diligenciamiento de la ficha diseñada por el ECLAMC para casos y controles se explica a la madre el tipo de malformación y las bases del estudio, se realiza una firma del consentimiento informado y se toma registro fotográfico del caso.

Posteriormente, los datos recolectados son transferidos al programa Excel® con el objetivo de crear una base de datos para su posterior análisis.

Se recolectaron los datos demográficos de los casos nacidos vivos con MU y Malformaciones genitales (MG) y sus controles. Por cada caso detectado, se tomaron dos controles. Las variables analizadas fueron: Edad materna, edad gestacional, vía del parto, reporte de estudios ecográficos prenatales, del recién nacido se registró el sexo, peso al nacer y en caso de que fuera malformado se realizó la descripción de la malformación según el manual operativo⁸. Las malformaciones registradas se encuentran en la Tabla 2. Los criterios de exclusión

Malformación	CODIGOCIE 10
Agnesia renal unilateral o bilateral	Q 60,0
Criptorquidia*	Q 53,9
Genitales ambiguos	Q 56,4
Hidronefrosis**	Q 62,0
Hipospadias	Q 54,0
Micropene	Q 55,6
Riñón poliquístico congénito	Q 61,0
Valvas uretrales	Q 64,2

Tabla 2. Malformaciones incluidas CIE 10.

* En la metodología del ECLAMC se incluyen los casos de criptorquidia bilateral con escroto hipoplásico para la edad gestacional.

** Fueron todas las hidronefrosis diagnosticadas pre y postnatalmente confirmadas luego de las primeras 48 horas de vida.

fueron: Recién nacidos cuya madre no hubiera querido participar en el estudio y todo nacido vivo con una malformación diferente a las del tracto genitourinario o muerto con un peso inferior a 500 gramos.

En cuanto al diagnóstico por USP, se realizó una escala de detección con el fin de estandarizar los resultados. Todas aquellas alteraciones detectadas prenatalmente y confirmadas con los hallazgos clínicos y paraclínicos postnatales fueron catalogadas como "Detección positiva". Los casos reportados como normales en las ecografías prenatales que presentaban una anomalía urológica fueron designados como "Detección negativa". Si la ecografía prenatal reportaba una anomalía relacionada con la malformación detectada postnatalmente, se le clasificó como "Sugestivo"⁷.

La información fue digitalizada en Excel® versión 2007 y se calculó la distribución de frecuencias de las variables demográficas. Las variables cuantitativas se compararon utilizando la *t de student* como estadístico de prueba y Chi cuadrado con el software Epicalc 2000 versión 1.02. El *Odds Ratio* (OR) fue utilizado para calcular los riesgos asociados con las malformaciones descriptas.

RESULTADOS

En el período comprendido entre enero de 2004 y agosto de 2007, se registraron 46.809 nacimientos, 24.066 (51,4%) fueron de sexo masculino, 22.725 (48,5) de sexo femenino y 18 (0,04%) de sexo indeterminado de los cuales se detectaron 118 pacientes (0,25%) con MU y MG (Tabla 3).

Tipo de malformación	Número de malformados	%**	Tasa por 10.000
Malformaciones Genitales			
Hipospadias*	35	44,3	14,57
Criptorquidia*	31	40	12,91
Genitales ambiguos	10	12,6	2,13
Micropene*	3	3,79	1,25
Total	79	100	30,86
Malformaciones Urológicas			
Hidronefrosis	24	61,5	5,12
Riñón poliquístico	7	18	1,49
Agnesia renal	5	13	1,07
Valvas uretrales*	2	5,12	0,43
Nefrocalcinosis	1	2,56	0,21
Total	39	100	8,32
Total Malformados	118		

Tabla 3. Malformaciones encontradas entre enero de 2004 hasta agosto de 2007 y tasa por 10.000.

* En el caso de criptorquidia, hipospadias, valvas uretrales, micropene la tasa x 10.000 se calculó en los casos de sexo masculino.

** Porcentaje dentro de malformaciones Urológicas y Genitales.

La edad promedio de las madres fue de 26 años ($\pm 6,10$) para los casos urológicos y de 25 años ($\pm 6,16$) en los casos MG, mientras que en los controles fue de 26,38 ($\pm 6,60$) con una $p > 0,05$ para ambos grupos. Se separaron en grupos de edades clasificándolas como: mayores de 35, 30 y 25 años. En ninguno de los grupos hubo una diferencia estadísticamente significativa entre las edades maternas de los casos y los controles ($p > 0,05$).

La edad gestacional en los casos fue de 37,15 ($\pm 2,80$) y 36,73 ($\pm 2,92$) semanas para los casos con MU y MG respectivamente; en los controles, el promedio de edad gestacional fue de 38,03 ($\pm 2,07$) $p < 0,001$ para MG y $p < 0,03$ para MU. El peso al nacer en los casos urológicos fue de 2,748 gramos ($\pm 682,97$), en los casos de MG fue de 2,600 ($\pm 804,65$) y en los controles 2,947 ($\pm 528,54$) con valores de $p < 0,05$ y $< 0,001$ respectivamente.

En cuanto a la vía del parto 17 (43,5%) de los MU y 49 (62%) con MG nacieron por cesárea, en contraste con los controles de los cuales sólo 72 (27%) nacieron por esa vía OR de 2,14 [1,07, 4,25] y 4,51 [2,66, 7,66] para MU y MG respectivamente.

En cuanto a la detección prenatal 35 (89,7%) para MU y 19 (24%) para MG y 8 (2,95%) de los controles tuvieron un reporte anormal en alguna de las ecografías prenatales. El diagnóstico ecográfico por malformación se describe en la Tabla 4.

DISCUSIÓN

Las malformaciones congénitas afectan al 2-3% de los recién nacidos al momento del parto, aunque al final

del primer año de vida se detectan hasta en un 7%. La prevalencia mundial de defectos congénitos oscila entre 25 y 62/1.000 al nacimiento. En un estudio realizado en Uruguay se encontró que dentro de las malformaciones encontradas entre enero del 2003 a 1° de julio del 2005 los defectos más frecuentes estaban vinculados con el aparato genitourinario, seguido de las cardiopatías congénitas y trastornos esqueléticos⁹. En otro estudio realizado en Colombia se encontró que la frecuencia de MU era de 0,43% de las MC en general⁷. A diferencia del presente estudio donde encontramos que la prevalencia de malformaciones del tracto genitourinario fue de 0,25% del total de los pacientes observados.

Dentro de las variables analizadas no se registró asociación entre la edad de la madre y la aparición de malformaciones del tracto genitourinario. Sin embargo, sí se encontraron asociaciones positivas tanto para malformaciones genitales como urológicas, tales como la edad gestacional que fue menor en los casos que en los controles y el peso al nacer, el cual también tuvo el mismo comportamiento.

En cuanto a la edad gestacional y el peso se observó que los casos presentaban menor peso y menor edad gestacional al nacimiento en relación con los controles, hallazgo compatible con las descripciones de la literatura al respecto⁷.

Otra asociación positiva fue la vía del parto donde la cesárea fue utilizada en el 62% de los pacientes con malformaciones urinarias y un poco más baja en los pacientes con alteraciones urológicas el OR= 4,51; IC 95% [2,66 - 7,66] y OR= 2,14; IC 95% [1,07 - 4,25], respecti-

Malformación	Positiva	Sugestiva	Negativa	Sin datos	Total General	% de positividad
Agnesia renal	2	1	1	1	5	40,0%
Criptorquidia		5	26		31	0,0%
Genitales ambiguos		2	7	1	10	0,0%
Hidronefrosis	15	2	2	5	24	62,5%
Hipospadias		4	28	3	35	0,0%
Micropene	1		2		3	33,3%
Nefrocalcinosis	1				1	100,0%
Riñón poliquístico	3	2	1	1	7	42,9%
Valvas uretrales	1	1			2	50,0%
Total general	23	17	67	11	118	19,5%

Tabla 4. Detección prenatal de MTGU mediante ultrasonografía prenatal.

vamente. Posiblemente esto sea debido a las consecuencias subyacentes a la patología como oligohidramnios, megavejiga u otras alteraciones que al ser diagnosticadas por medio de ultrasonografía prenatal nos permiten tomar medidas preventivas y posiblemente manejar el embarazo como de alto riesgo, por lo que lo ideal es la búsqueda de una vía de parto más segura al evitar la mayor cantidad de complicaciones, siendo en este caso la cesárea la más indicada. Además, el diagnóstico prenatal al ser más sensible para MU nos explicaría por qué la frecuencia de cesáreas es mayor en este grupo que en el grupo de MG, donde la mayoría de éstas pasan inadvertidas ecográficamente por su difícil visualización.

Como se explicó anteriormente las malformaciones congénitas constituyen una entidad frecuente dentro de las cuales las anomalías del aparato urinario son la patología más común diagnosticada en la etapa prenatal⁵. Dentro de un estudio retrospectivo de 5 años acerca de la efectividad de la ultrasonografía para la detección de MC la tasa de anomalías fetales detectadas en general fue de 78,7%, dentro de las encontradas con mayor frecuencia fueron las de Sistema nervioso central (66,7%), seguida de las alteraciones en el tracto genitourinario (50%)¹⁰, hecho que posteriormente fue corroborado en otra publicación donde se encontró que del total de las malformaciones detectadas por ultrasonografía el 20% correspondían a malformaciones urológicas, siendo la más frecuente, la hidronefrosis⁴. En nuestro estudio se encontró que la malformación del tracto genitourinario más frecuentemente diagnosticada por hallazgo directo en la ecografía fue la hidronefrosis en un 78,9%.

ANÁLISIS SEGÚN FRECUENCIAS

Malformaciones Urológicas:

La Malformación urológica más frecuentemente encontrada fue la hidronefrosis en un 61,5% y una tasa de 5,12 x 10,000 NV que fue superior a la encontrada en otro estudio Colombiano donde fue de 2,6 x 10,000 NV⁷ y como se dijo anteriormente también fue la patología más diagnosticada durante la etapa prenatal por US.

El riñón poliúístico tuvo una frecuencia de 3 x 20.000 NV con un total de 6 casos de los cuales 4 fueron diagnosticados en su totalidad por la ecografía, encontrando quistes renales y 1 por los hallazgos secundarios a la patología, tales como anhidramnios. La tasa observada fue superior a la reportada en otras publicaciones donde es de 1 en 20,000 NV^{11 12}.

Dos casos de agenesia renal fueron diagnosticados prenatalmente, de los otros dos casos uno presen-

tó hallazgos ecograficos que se correlacionaban con el diagnóstico y en el otro la ecografía fue normal. La tasa encontrada fue de 0,1 en 1.000, la cual es inferior a otras publicaciones donde reportan prevalencias de 1 en 1.000 nacimientos^{13,14}.

A los pacientes que presentaron valvas uretrales posteriores fue posible diagnosticarlos por ecografía por visualización directa y por imágenes secundarias a la patología debido a que representa la causa más común de obstrucción vesical. Las valvas posteriores son una patología frecuente que afecta únicamente al sexo masculino con una incidencia reportada de 1 en 5.000 hombres⁵, sin embargo, la tasa encontrada fue de 0,21 en 5.000 NV inferior a la anteriormente descripta.

Sólo se encontró un caso de nefrocalcinosis que fue diagnosticado de forma prenatal por ecografía. Esta patología se ha descrito con una frecuencia entre el 28 y el 64% de los pacientes pretérmino con muy bajo peso y puede resolverse de forma espontánea hasta en el 40% de los casos¹⁵.

En cuanto a las malformaciones genitales se presentaron con mayor frecuencia que las urinarias, representando el 67% de las malformaciones en general de este estudio. La detección a nivel ecografico de las malformaciones genitales se reporta con menor frecuencia que las urológicas^{16 17} debido a su mejor visualización ecográfica. Por lo tanto, el método diagnóstico más sensible a éstas será el examen clínico posnatal.

Dentro de las malformaciones genitales la más frecuente fue las hipospadias con una prevalencia de 14,57 por 10.000 más baja a la reportada por *Defects Monitoring Program* (BDMP) quienes encontraron 20,2 en 10.000 nacidos masculinos en 1970 y posteriormente de 39,7 por 10.000 nacimientos en 1993¹⁸; incluso en otras revisiones se describen frecuencias de 1 por cada 125 nacidos de sexo masculino en Estados Unidos¹⁹. En Colombia en un trabajo previo se encontró una tasa de 17,7 por 10.000 nacimientos⁷.

La prevalencia de criptorquidia fue de 12,91 más baja a la encontrada en USA o Canadá donde se ha visto un incremento de 20 por 10,000 a 40 por 10,000 nacidos de sexo masculino y de 15 por 10,000 a 30 por 10,000 nacidos entre 1970 y 1980, respectivamente²⁰. Dentro de los casos encontrados 3 pacientes cursaron con oligoamnios, hidronefrosis unilateral y otro con restricción del crecimiento intrauterino. Posiblemente estas variaciones sean debidas al criterio de inclusión para esta malformación, ya que la metodología ECLAMC sólo acepta como criptorquidia los casos donde hay ausencia bilateral de los testículos con escroto hipoplásico para la edad gestacional.

La prevalencia encontrada para genitales ambi-

guos fue de 2,13 por 10,000 nacimientos superior a la encontrada por EUROCAT 0,79 por 10.000 nacimientos. De los 10 pacientes reportados uno de ellos cursó con múltiples malformaciones asociadas y sólo tres (30%) tuvieron diagnóstico ecográfico prenatal. Dentro de estos pacientes es importante resaltar una madre con antecedente de un embarazo anterior con un hijo con esta misma patología producto de la misma unión.

El micropene fue la malformación con menor incidencia dentro de las MG con una tasa de 1,25 por 10.000 nacidos de sexo masculino. Se encontraron tres casos dentro de los cuales uno se asoció con cardiopatía, sindactilia, escroto en chal e hidronefrosis. Posiblemente el reporte anormal en la ecografía es debido a estas malformaciones asociadas.

CONCLUSIÓN

La tasa de malformaciones del tracto genitourinario en Colombia resultó ser más baja a la reportada en estudios de otros países.

Dentro de las variables que fueron estudiadas los pacientes con malformaciones presentaron menor peso y edad gestacional que los controles, como ya se ha descrito en la literatura.

Este trabajo fue realizado con datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas: ECLAMC

AGRADECIMIENTOS

A los médicos y residentes que colaboraron en la recolección de los datos, a los pacientes por aceptar participar en este estudio y a los hospitales participantes por su apoyo operativo, Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá) Fundación Clínica Emmanuel (Bogotá), Clínica David Restrepo (Bogotá), Hospital Simón Bolívar (Bogotá), Clínica Veraguas (Bogotá) y Clínica Villa de Pilar (Manizales).

BIBLIOGRAFÍA

- WHO 1998 EUROCAT, Working Group, 2002.
- Latos-Bieleńska A, Materna-Kiryłuk A.: Polish Registry of Congenital Malformations – aims and organization of the registry monitoring 300 000 births a year, *Journal of Applied Genetics* 2005; 46 (4): 341-348.
- Li De-K, Daling J, Mueller BA, Hickok D, Fantel A, Weiss N.: Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies, *Epidemiology* 1995; 6 (3): 212-218.
- Hubert KC, Palmer JS.: Current diagnosis and management of fetal genitourinary abnormalities, *Urologic Clinics of North America* 2007; 34 (1): 89-101.
- Dezerega V, Corral E, Sepúlveda W.: Diagnóstico prenatal de malformaciones urinarias, *Revista Chilena de Ultrasonografía* 2000; 3 (4):122-133.
- Nakanishi K, Yoshikawa N.: Genetic disorders of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT), *Pediatrics International* 2003; 45: 610-616.
- Calderón JS, Zarante I.: Anomalías congénitas urológicas: descripción epidemiológica y factores de riesgo asociados en Colombia 2001-2004, *Archivos Españoles de Urología* 2005; 59 (1): 1295 - 1301.
- Castilla E, Orioli I. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations, *Community Genetics* 2004; 7 (2-3): 76.
- Bonino a, Gómez P, Cetraro I, y cols.: Malformaciones congénitas: incidencia y presentación clínica, *Archivos de Pediatría Uruguayos* 2006; 77(3): 225-228
- Lee K, Kim SY, Choi SM, y cols.: Effectiveness of prenatal ultrasonography in detecting fetal anomalies and perinatal outcome of anomalous fetuses. *Yonsei Medical Journal* 1998; 39(4): 372-382.
- Guay-Woodford I, Desmond R.: Autosomal recessive polycystic kidney disease: The clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003; 111: 1072-1080.
- Menezes LF, Onunchic LF: Molecular and cellular pathogenesis of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2006; 39: 1537-1548.
- MC Pherson E.: Renal anomalies in families of individuals with congenital solitary Kidney 2007; 9 (5): 298-302.
- Woolf A, Hillman K.: Unilateral renal agenesis and the congenital solitary functioning kidney: developmental, genetic and clinical perspectives, *British Journal of Urology* 2007; 99(1):17-21.
- Narendra A, White M P, Rolton H A, y cols.: Nephrocalcinosis in preterm babies, *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal* 2001; 85 ;207-213.
- Vélez J, Herrera I, Arango F, y col.: Malformaciones Congénitas: Correlación, diagnóstico ecográfico y clínico, *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2004; 55 (3): 201-208.
- Gómez-Ruiz JC, Fernández N, Páez P, Zarante I.: Detección de anomalías congénitas en 12,760 nacimientos de tres hospitales en la ciudad de Bogotá, Colombia 2004-2005, mediante ecografía prenatal, *Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia* 2007; 58 (3): 194-201.
- Leung A, Robson W.: Hypospadias: an update, *Asian Journal of Andrology* 2007; 1: 16-22.
- Wang MH, Baskin IS.: Endocrine Disruptors, Genital Development and Hypospadias, *Journal of Andrology* 2008.
- Virtanen HE, Toppari J.: Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism, *Human Reproduction Update* 2008; 14 (1): 49-58.