

**LA GESTIONE DEL BAMBINO CON TESTICOLO RITENUTO:
DALLA PRATICA CLINICA ALL'APPLICAZIONE
DELLE LINEE GUIDA**

PROTOCOLLO DI STUDIO

A cura di:

Associazione Culturale Pediatri

Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Università di Trieste

Clinica Pediatrica, Università di Chieti

Trieste, 26 marzo 2008

1. RAZIONALE DELLO STUDIO

Il testicolo ritenuto (testicolo criptorchide) è presente alla nascita in percentuali variabili dal 2% all'8% (1) (*Appendice 1*); in Italia la stima della prevalenza è del 3,5% (2). Il suo trattamento ottimale è stato oggetto di dibattito per decenni. La difficoltà nel raggiungere un consenso nella comunità scientifica dipende in gran parte dall'aver un lungo follow-up dalla diagnosi (e trattamento) nel neonato o nella prima infanzia, sino al raggiungimento della piena funzione testicolare in età adulta. Tuttavia negli ultimi anni, grazie soprattutto a ricerche eseguite nei Paesi del Nord Europa, sono disponibili sufficienti informazioni che hanno permesso conclusioni (anche se preliminari) su molte di queste controversie. Recentemente su *Acta Paediatrica* sono stati pubblicati degli articoli di revisione della letteratura sull'argomento (3-5) ed un Consenso sul trattamento del testicolo ritenuto stilato da un gruppo di clinici e ricercatori provenienti da cinque Paesi nordici (Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia e Svezia) sulla base delle evidenze fino ad ora disponibili (6). La Consensus è stata pubblicata recentemente nella versione italiana riadattata sulla rivista *Medico e Bambino* (7).

Le raccomandazioni riportate nella Consensus nascono dal presupposto che l'accordo sull'applicabilità, nella pratica, su quando e come trattare il testicolo ritenuto sono importanti per poter prevenire le conseguenze in età adulta, quali l'azoospermia o oligospermia (3,8), l'insufficienza endocrina (9,10) e la possibile degenerazione tumorale del testicolo ritenuto (11-13) (*Appendice 2*). Le raccomandazioni che sono state formulate possono essere così riassunte: a) non viene raccomandata nella stragrande maggioranza dei casi di testicolo ritenuto la terapia ormonale (con hCG e/o LHRH), per gli scarsi risultati immediati e per i possibili eventi avversi a lungo termine sulla spermatogenesi (*Appendice 3*) b) l'intervento di orchidopessi viene consigliato nei casi di testicolo ritenuto non palpabile o palpabile dopo i sei mesi ma che non rimane una volta riposizionato nello scroto, fra il 6 ed il 12 mese di vita o 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. A fronte di queste recenti raccomandazioni, le pratiche attuali sulla gestione del testicolo ritenuto risultano essere, almeno in Italia, poco conosciute e verosimilmente molto eterogenee. In uno studio osservazionale di Barthold JS et al. (14) condotto negli Stati Uniti l'età media all'orchidopessi era di 4 anni.

Il pediatra di famiglia (PdF) riveste un ruolo importante nella gestione del bambino criptorchide, 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 testicolo ritenuto in merito non solo sulle possibili complicanze in età adulta, ma anche sugli aspetti organizzativi (poco

conosciuti) della gestione nella realtà italiana, abbiamo ritenuto opportuno eseguire, nell'ambito della pediatria di famiglia, uno studio osservazionale retrospettivo che, nella I° fase, documenti su una coorte di bambini con testicolo ritenuto le scelte terapeutiche che sono state adottate (uso/non uso della terapia ormonale, tempi dell'intervento di orchidopessi). Sulla base dei risultati ottenuti, nel caso in cui si evidenzino una distanza rispetto alle indicazioni riportate dalla Consensus, si provvederà a valutare prospetticamente l'impatto della diffusione delle raccomandazioni sui nuovi casi osservati con testicolo ritenuto.

2. OBIETTIVI

I° fase dello studio: descrivere la gestione del testicolo ritenuto nella realtà italiana, prima dell'uscita della Consensus valutando quelli che sono i punti fermi stabiliti dalle stesse (vedi introduzione):

Primari

- frequenza di uso della terapia ormonale
- età media all'orchidopessi
- frequenza di utilizzo di centri di chirurgia pediatrica per l'intervento di orchidopessi

Secondari

- prevalenza del criptorchidismo nella popolazione pediatrica italiana

II° fase dello studio: nel caso in cui si evidenzino una difformità di comportamento rispetto alle indicazioni riportate dalla Consensus, rivalutare prospetticamente la gestione del testicolo ritenuto dopo la diffusione della stessa, al fine di definirne la loro applicabilità.

3. MATERIALI E METODI

Lo studio è descrittivo e multicentrico e richiede la partecipazione dei PdF appartenenti alla rete dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP). L'informazione dei pediatri avverrà attraverso una pagina dedicata sul sito dell'ACP (www.acp.it). Il progetto di lavoro verrà presentato a ciascun referente dei Gruppi dell'ACP in una riunione operativa. E' previsto l'invio del protocollo di lavoro a tutti i partecipanti allo studio con discussione in ogni singola realtà territoriale.

Verranno reclutati tutti i bambini con la diagnosi di criptorchidismo (vedi definizioni) osservati presso l'ambulatorio del PdF appartenenti alla rete.

Per ciascun bambino con la diagnosi di testicolo ritenuto verrà compilata una apposita scheda di rilevazione (*Appendice 4*).

Lo studio prevede tre fasi:

- 1) una fase preliminare di “studio pilota” condotto in un gruppo di PdF dell’ACP per la validazione della scheda di rilevazione dati;
- 2) una Ia fase di sorveglianza retrospettiva sulle modalità di gestione dei casi di criptorchidismo, prima della pubblicazione della Consensus;
- 3) una Ila fase che rilevi, in caso di difformità della gestione del criptorchidismo dalle indicazioni riportate dalla Consensus, l’implementazione in ciascuna realtà territoriale delle indicazioni riportate nella Consensus e la sua verifica prospettica di applicabilità sui nuovi nati con la diagnosi di criptorchidismo.

3a. Criteri di inclusione

Verranno inclusi nella Ia fase dello studio tutti i bambini nati fra il 1° gennaio 2004 ed il 1° gennaio 2006 con la diagnosi di testicolo ritenuto (*vedi definizioni*). Al momento della rilevazione (inizio 2008) i bambini avranno una età compresa fra i 2 e 4 anni di età.

3b. Scheda di valutazione

Per ogni bambino con testicolo ritenuto verrà completata una scheda di rilevazione dati (*Appendice 4*) con l’indicazione di informazioni riguardanti il PdF partecipante allo studio e il bambino che ha avuto, durante il periodo di sorveglianza considerato, la diagnosi di criptorchidismo. Le schede saranno disponibili su supporto informatico on-line e, una volta compilate, verranno inviate alla Centro di Coordinamento dello studio.

3c. Variabili di esito

La variabile di esito primaria riguarda la definizione delle modalità di gestione dei bambini con testicolo criptorchide, in merito a uso/non uso della terapia ormonale, tempi dell’eventuale intervento di orchidopessi, sede in cui l’intervento è stato eseguito (uso di un centro di chirurgia pediatrica o meno).

Le variabili di esito secondarie sono:

- la stima della prevalenza di bambini con criptorchidismo nella popolazione di studio
- descrizione della popolazione di studio rispetto ai fattori di rischio per criptorchidismo (peso alla nascita, prematurità, esposizione al fumo materno)
- età media alla diagnosi di criptorchidismo
- descrizione delle caratteristiche cliniche della popolazione di studio rispetto al criptorchidismo (mono o bilateralità, posizione del testicolo i.e. sovrascrotale, in ascensore)
- prevalenza riferita di successo/fallimento della terapia ormonale
- eventuali complicanze dell’intervento chirurgico

3d. 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 (i.e. testicolo sovrascrotale) o testicolo palpabile in sede sovrascrotale che, dopo i sei mesi di vita, non rimane una volta riposizionato nello scroto.

4. GRUPPO DI LAVORO

Lo studio verrà realizzato nell'ambito della rete di PdF dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP), formata da circa 1500 pediatri distribuiti in tutte le regioni italiane. Per maggiori informazioni sulla rete dei PdF appartenenti all'ACP vedasi il seguente link: www.acp.it.

5. COORDINAMENTO DELLO STUDIO

Lo studio ha come sede di coordinamento l'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste che è garante della validazione delle schede inviate, dell'analisi dei dati, della stesura di rapporti informativi sui dati dello studio e, insieme al Comitato Scientifico, della scrittura di articoli con carattere divulgativo e scientifico.

Responsabili progetto: Jenny Bua[°], Emanuela Conte*, Federico Marchetti[°], Giacomo Toffol**, Gianluca Tornese[°]

Comitato Scientifico: Francesco Chiarelli*, Michele Gangemi**, Jurgen Schleef[°], Giorgio Tamburlini[°], Alessandro Ventura[°]

[°] *Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Università di Trieste;* * *Clinica Pediatrica, Università di Chieti;* ** *Associazione Culturale Pediatri*

BIBLIOGRAFIA

- (1) Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Thorsson AV, Thorup J, Main KM. *Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences*. Acta Paediatr 2007;96(5):611-6.
- (2) Ghirri P, Ciulli C, Vuerich M, Cuttano A, Faraoni M, Guerrini L, Spinelli C, Tognetti S, Boldrini A. *Incidence at birth and natural history of cryptorchidism: a study of 10,730 consecutive male infants*. J Endocrinol Invest 2002;25(8):709-15.
- (3) Virtanen HE, Cortes D, Rajpert-De Meyts E, Ritzén EM, Nordenskjöld A, Skakkebaek NE, Toppari J. *Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism*. Acta Paediatr 2007;96(5):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(5):628-30.
- (5) Thorup J, Haugen S, Kollin C, Lindahl S, Läckgren G, Nordenskjöld A, Taskinen S. *Surgical treatment of undescended testes*. Acta Paediatr 2007;96(5):631-7.
- (6) Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, et al *Nordic consensus on treatment of undescended testes*. Acta Paediatr 2007;96(5):638-43.
- (7) Conte E, Chiarelli F. *Il trattamento dei testicoli ritenuti*. Medico e Bambino 2007;26:573-79.
- (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;42(4):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(1):2-14.
- (14) Barthold JS, González R. *The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy*. J Urol. 2003;170(6 Pt 1):2396-401.

Appendice 1

Prevalenza del criptorchidismo in bambini nati a termine e/o con peso alla nascita ≥ 2500 g e neonati in studi di coorte						
Referenza	Periodo dello studio	Paese	Numero di bambini esaminati alla nascita	Criptorchidismo congenito %		
				Nascita	3 mesi	1 anno
<i>Buemann 1961</i>	1959-1961	Danimarca	2305 (BW > 2500g)	1.8		
<i>Scorer 1964</i>	1950s	Regno Unito	3312 (BW > 2500g)	2.7	0.9	-
<i>John Radcliffe 1992</i>	1984-1988	Regno Unito	7032 (BW \geq 2500g)	3.8	1.4	
<i>Berkowitz 1993</i>	1987-1990	USA	6360 (BW \geq 2500g)	2.2	0.9	1.0
			6204 (GA \geq 37 sett.)	2.1	0.9	0.9
<i>Thong 1998</i>	1993-1994	Malesia	882 (BW \geq 2500g)	2.4	-	-
			898 (GA \geq 37 sett.)	3.3		0.8*
<i>Preiksa 2005</i>	1996-1997	Lituania	1135 (BW \geq 2500g)	4.6	-	1.2*
			1110 (GA \geq 37 sett.)	4.7		1.3*
<i>Ghirri 2002</i>	1978-1997	Italia	9438 (BW \geq 2500g)	3.5	-	-
			9343 (GA \geq 37 sett.)	3.4		1.3*
<i>Boisen 2004</i>	1997-2001	Danimarca	1006 (BW \geq 2500g)	8.4	1.8	-
			986 (GA \geq 37 sett.)	8.2	1.8	
	1997-1999	Finlandia	1426 (BW \geq 2500g)	2.1	0.9	
			1394 (GA \geq 37 sett.)	2.2	0.8	

BW: peso alla nascita, GA: età gestazionale

* basato sul numero di casi esaminati

Rischi del testicolo ritenuto

Conta spermatica

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)

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

Thorsson AV, Christiansen P, Ritzén EM. Efficacy and safety of hormonal treatment of cryptorchidism: current state of art. *Acta Paediatr* 2007; 96:628-30.

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

Ormoni sessuali

Una alterazione della spermatogenesi nell'adulto può essere dimostrata da elevati livelli di FSH e bassi livelli di inibina B. Pare che ci sia anche una compromissione delle cellule di Leydig (sebbene non sia ancora chiaro).

- Storia di criptorchidismo → bassi livelli di inibina B e alti livelli di FSH (marker della funzionalità delle cellule del Sertoli → infertilità)

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

- Orchidopessi tardiva → effetto avverso anche sulle cellule di Leydig

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

- Orchidopessi prima dei 2 anni → livelli più alti di inibina B

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

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 criptorchidismo

Møller H. Epidemiological studies of testicular germ cell cancer. *Thames Cancer Registry*, Thesis, King's College London. 2001

- il rischio relativo di tumore nei criptorchidi operati è uguale a 2,23; nei criptorchidi non operati o operati dopo 15 anni è 5,40

Petterson A, Richiardi L, Nordenskjold A et al, Age of surgery of undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J med* 2007; 356:1835-41.

- il rischio in caso di criptorchidismo bilaterale è maggiore rispetto all'unilaterale
Møller H. Epidemiological studies of testicular germ cell cancer. *Thames Cancer Registry*, Thesis, King's College London. 2001
- nel criptorchidismo unilaterale la maggior parte dei tumori interessa il testicolo affetto, ma nell'8-15% dei casi riguarda il testicolo controlaterale
Giwerzman A, et al. Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study. *J Urol* 1987; 138: 1214-6)
- il criptorchidismo operato precocemente o la discesa spontanea non sono associati con un rischio maggiore di cancro testicolare
Møller H. Epidemiological studies of testicular germ cell cancer. *Thames Cancer Registry*, Thesis, King's College London. 2001 - Herrinton LJ, et al. Management of cryptorchism and risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 602-5
Pottem LM, et al. Testicular cancer risk among young men: role of cryptorchidism and inguinal hernia. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 377-81
- 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% (1.8-4.1)
Rørth M, Rajpert-De Meyts E, Andersson L, Dieckmann KP, Fossa SD, Grigor KM, et al. Carcinoma in situ in the testis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34 (Suppl 205): 166-86

Eventi avversi a lungo termine della terapia ormonale

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. Sembrerebbe 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 correlati alla terapia ormonale. Generalmente si considerava che gli effetti collaterali 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 hCG.

Heiskanen P, 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.

Kaleva M. Cryptorchidism: an indicator of testicular dysgenesis? *Cell Tissue Res* 2005; 322: 167-72.

- 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 adulta

Dunkel L, et al 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.

- 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 chirurgica

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.

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

Bozza di scheda di rilevazione dati

Scheda Pediatra

Nome		Cognome		Età		Anno di Laurea	
Luogo di lavoro						Provincia	
ASL di appartenenza				Regione			

Numero attuale di assistiti: _____
Numero di bambini maschi nati fra il 1° gennaio 2004 e il 1° gennaio 2006: _____
Fra questi, indicare numero di bambini con testicolo ritenuto: _____

Scheda da compilare per ogni bambino con testicolo ritenuto

Data di nascita / /	Età gestazionale _____ settimane + _____ giorni		
Peso alla nascita _____ gr			
Criptorchidismo alla nascita	sì	no	non so
Madre fumatrice in gravidanza	sì	no	non so
Diabete gestazionale	sì	no	non so
Sindromi correlate	sì	no	non so
Se sì, specificare quale →			
Altre anomalie associate	sì	no	non so
Se sì, specificare quale →			
Data diagnosi criptorchidismo / /	Criptorchidismo	Dx	Sx
All'esame obiettivo al momento della diagnosi	Testicolo soprascrotale (non palpabile o inguinale)	Testicolo retrattile	
Data ultimo follow up / /			

Trattamento:

- risoluzione spontanea: sì - no
 - se sì, data della risoluzione: ___ / ___ / _____
- terapia ormonale: sì - no
 - se sì, hCG - dosaggio _____ - n° somministrazioni _____
 - LHRH - dosaggio _____ - n° somministrazioni _____
 - data inizio trattamento: ___ / ___ / _____
 - data fine trattamento: ___ / ___ / _____
 - esito del trattamento: disceso - non disceso
 - se non disceso: attesa - chirurgia
- terapia chirurgica: sì - no - in programma
 - se sì, data intervento: ___ / ___ / _____
 - intervento effettuato presso una chirurgia pediatrica? sì - no
 - della regione - fuori regione - luogo _____

Note.....