

Postnatální aktivace hypotalamo-hypofyzo-gonadální osy (minipuberta) a nesestouplé varle

Postnatal activation of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis (minipuberty) and undescended testicle

Vojtěch Fiala, Zuzana Jirásková, Marcel Drlík, Anna-Marie Rappová, Alžběta Kantorová, Radim Kočvara

Urologická klinika Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty v Praze

Došlo: 5. 8. 2021

Přijato: 23. 8. 2021

Kontaktní adresa:

MUDr. Vojtěch Fiala

Urologická klinika VFN a 1. LF UK

Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2

e-mail: vojtech.fiala@vfn.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165.

Hlavní stanovisko práce: Cílem tohoto přehledového článku je seznámit čtenáře s přirozeným hormonálním působením na vývoj varlete v raném dětství, zároveň text nabízí aktuální pohled na možnosti sledování a terapeutické ovlivnění tohoto vývoje u kryptorchismu.

Major statement: The aim of this publication is to inform you about hormonal effects of testicular development in infants and a current view of therapeutic options in cryptorchid boys.

SOUHRN

Fiala V, Jirásková Z, Drlík M, Rappová AM, Kantorová A, Kočvara R. Postnatální aktivace hypotalamo-hypofyzo-gonadální osy (minipuberta) a nesestouplé varle.

V prvních měsících po narození je u dětí pozorováno období vysoké hormonální aktivity (tzv. minipuberta), hladiny vyšetřovaných hormonů v této době dosahují pubertálních hodnot. Aktivace hypotalamo-hypofyzo-gonadální osy probíhá u obou pohlaví, v případě chlapců mezi prvním a třetím měsícem života, u dívek vyšší hladiny některých hormonů trvají déle. Toto období má důležitou funkci v souvislosti s vývojem genitálu a vyzráním gonád. Defektní průběh minipuberty je spojován s poruchou transformace spermatogonií v případě nesestouplého varlete (kryptorchismus), což může být jednou z příčin infertility v dospělosti až u třetiny standardně chirurgicky léčených orchidopexí. Studium minipuberty a možnosti zlepšení jejího průběhu hormonální suplementací u chlapců s nesestouplým varletem jsou objektem zkoumání. Zatímco hormonální léčba s cílem spontánního sestupu není pro nízkou efektivitu doporučována, mohla by být cíleně podávána jako

doplňková k chirurgické léčbě za účelem zlepšení vyzrávání spermatogonií.

KLÍČOVÁ SLOVA

Minipuberta, hypotalamo-hypofyzo-gonadální osa, kryptorchismus, hormonální analýza.

SUMMARY

Fiala V, Jirásková Z, Drlík M, Rappová AM, Kantorová A, Kočvara R. Postnatal activation of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis (minipuberty) and undescended testicle.

It is possible to measure higher hormonal activity (so called minipuberty) during first months of life, hormonal levels during this period are as high as in true puberty. The hypothalamo-pituitary-gonadal axis is activated in both sexes, in boys the peak is between first and third month of life, in girls this period is longer. This hormonal surge has an important impact on the development of external genitalia and on gonadal maturation. Defective minipuberty is connected with failed transformation of spermatogonia in undescended testis, which may be one of reasons for future infertility in 30% of successfully surgical only treated men. Further investigation of minipuberty and its hormonal substitution as an option how to improve infertility risk in these patients is necessary.

KEY WORDS

Minipuberty, hypothalamo-pituitary-gonadal axis, cryptorchidism, hormonal analysis.

.....

ÚVOD

Kryptorchismus je obecně známou predispozicí pro sníženou fertilitu v dospělosti. Čím dál více zkoumanou oblastí zlepšení fertility u jedinců s kryptorchismem je hormonální prostředí u těchto chlapců v prvním roce života a možnost jeho ovlivnění podanou hormonální léčbou s cílem snížit rizika budoucí subfertility. Morfologický postnatální vývoj varlete začne vykazovat významnější změny oproti

sestouplému varleti kolem roku života. To je hlavním argumentem pro chirurgickou léčbu a stažení varlete do šourku ideálně do roku života (1).

Postnatální aktivace hypotalamo-hypofyzo-gonadální osy, někdy také nazývaná minipubertou, je fyziologickým procesem souvisejícím s ukončením vlivu placentárních hormonů a výrazně zvýšenou aktivitou vlastní hormonální osy novorozence. Dostupná data naznačují, že defektní průběh minipuberty může být příčinou infertility u kryptorchismu (2, 3).

Možné zlepšení průběhu minipuberty hormonální léčbou podanou před nebo po chirurgickém stažení varlat do šourku (orchidopexie) je hojně diskutovaným tématem, cílem je především vyhledat znaky a vybrat jedince, kteří by z této léčby profitovali (4).

EPIDEMIOLOGIE A KLASIFIKACE

Kryptorchismus je častou vrozenou abnormalitou mužského genitálu vyskytující se přibližně u 1–4,5 % donošených chlapců. Ve skupině předčasně narozených je frekvence ještě vyšší (až 30 %), u těchto jedinců je však tendence k postnatálnímu spontánnímu sestupu ještě vyšší, nicméně ve věku jednoho roku má nesestouplé varle celkově 1,2 % chlapců (5).

Z klinického pohledu je nesestouplé varle děleno na hmatné a nehmatné, tato klasifikace je důležitá s ohledem na přístup při plánovaném operačním řešení. V případě nehmatného varlete je indikováno pohmatové vyšetření v celkové anestezii, při negativním nálezu diagnostická laparoskopie. Pokud je varle takto identifikováno, nebo je primárně hmatné, je standardem léčby orchidopexie, tedy uvolnění semenného provazce s varletem a umístění varlete do skrota technikou dle Petřivalského.

Anatomické dělení se zakládá na poloze varlete, jeho retence může být kdekoliv ve fyziologické dráze sestupu (abdominální, ingvinální, supraskrotální poloha), mimo správnou dráhu sestupu (ektopie suprainguinální, perineální, femorální, zkřížená) nebo může varle chybět úplně (anorchie). V takovém případě nacházíme slepě zakončené vnitřní spermatické cévy; podkladem je zřejmě ischemická cévní příhoda v souvislosti s prenatální torzí semenného

provazce. Důležité je správně odlišit retraktilní varle, které je sice správně uložené v šourku, ale zvýšenou aktivitou kremasteru se nachází ve vysoké skrotální až preingvinální poloze. Takové varle je možné při klinickém vyšetření, zejména v tureckém sedu, manipulací stáhnout do šourku, tedy není za této situace indikováno k orchidopexii. Přesto může být retraktilní varle až ve 30 % postiženo rizikem ascenzu (6).

EMBRYOLOGIE

Z původně indiferentní gonády dochází během čtvrtého týdne gestace k vývoji varlete proliferací primordiálních zárodečných buněk, pozice v oblasti genitální lišty je dosaženo v šesti týdnech. Následně dochází expresí SRY genu (sex-related gene on Y chromosome) k diferenciaci ve varle. Objevují se Sertoliho buňky, které produkují antimülleriánský hormon (AMH), jehož působením regredují mülleriánské struktury; tento proces probíhá kolem 9.–10. týdne gestace. Sertoliho buňky postrádají v časném stadiu vývoje androgenní receptor, proto nedochází k inhibici sekrece AMH indukované androgeny a s tím spojené předčasné stimulaci spermatogeneze.

Stimulací placentárním lidským choriovým gonadotropinem (hCG) dochází k vývoji Leydigových buněk, které začínají mít sekreční aktivitu od 6. týdne, zatímco jejich maturace probíhá až do 18 týdnů gestace. Sekrecí testosteronu z Leydigových buněk dochází k vývoji Wolffova ductu. Sekrece androgenů není v této fázi vývoje závislá na placentárních gonadotropinech, sekreční aktivita je stimulována mateřským choriovým gonadotropinem (hCG), nejvíce ve 14.–16. týdnu gravidity, následně varle začíná být senzitivní k fetálními hladinám luteinizačního hormonu (LH).

Současně dochází k transformaci primordiálních zárodečných buněk v gonocyty, které tvoří fetální pool zárodečných buněk. Správná hormonální funkce fetálního varlete je nezbytně nutná pro maskulinizaci genitálu a sestup varlete do šourku (7, 8).

Sestup varlete je obvykle dělen na abdominální a ingvinoskrotální fázi. Počáteční kaudální posun je pasivní a způsoben růstem embrya, svou vý-

znamnou roli v této fázi zaujímá insulin-like-3 faktor (INSL3), který je též produkován Leydigovými buňkami. Laboratorními zkouškami je prokázán jeho vliv na rozvoj gubernákula a expresi androgenního receptoru v něm.

Kolem 12. týdne dochází k vývoji gubernákula, které se postupně edematózně přeměňuje. Zvětšení gubernákula, vývoj kremasteru a migrace processus vaginalis působí na rozšíření ingvinálního kanálu. Koncem druhého trimestru dochází k transingvinálnímu posunu varlete. Sestup většiny varlat bývá dokončen po 27. týdnu (8). Postnatálně je naděje na spontánní sestup nejdéle do šesti měsíců věku.

NORMÁLNÍ HORMONÁLNÍ POSTNATÁLNÍ PERIODA

Zatímco v první polovině gravidity je vývoj pohlaví mužského plodu ovlivněn především mateřskými hormony, ve druhém trimestru má hlavní roli hypothalamo-hypofyzo-testikulární osa (HPT) samotného fétu. Ta je po přechodném perinatálním útlumu následně znovu výrazněji aktivována v prvních měsících po narození, kdy dochází k přechodnému nárůstu hormonů HPT osy, období známé jako minipuberta. Nízké hladiny LH a FSH v séru plodu v období kolem porodu jsou způsobeny inhibičním efektem placentárních estrogenů, když hodnoty cirkulujících mateřských hormonů začnou v prvních hodinách po narození klesat, dochází k aktivaci sekrece LH a FSH (10). Ve věku kolem 2–3 měsíců dosahují hladiny sledovaných hormonů HPT osy pubertálních hodnot, od 4. do 6. měsíce opět hodnoty klesají na úroveň prepubertální (11, 12).

Správný průběh minipuberty se ukazuje jako nezbytný pro vývoj genitálu včetně počtu a diferenciaci zárodečných buněk. Aktivitou Leydigových buněk a zvýšené produkci testosteronu pak dochází k indukci růstu penisu a varlete (9). Díky nárůstu hormonální aktivity dochází k maturaci gonocytů v adultní typ, tzv. tmavé spermatogonie (dark-spermatogonia). Změny testikulární tkáně v průběhu minipuberty jsou charakterizovány nárůstem objemu varlete právě v důsledku proliferace Sertoliho buněk a zmíněnou transformací

gonocytů v adultní spermatogonie. Ty se typicky objevují ve varleti ve věku tří měsíců a přetrvávají po celý život muže jako zdroj pro všechny řady zárodečných buněk (13). Z tohoto důvodu je správný průběh jejich přeměny nezbytný pro budoucí fertilitu. Protože v tomto věku není androgenní receptor v Sertoliho buňkách exprimován, nedochází ke spermatogenezi, ačkoliv jsou stimulovány vysokými hladinami FSH (14).

Též u dívek je možné pozorovat výrazné hormonální změny v prvních měsících života, hladiny FSH jsou vyšší než LH. Hodnota FSH dosahuje svého maxima také v období mezi 1.–3. měsícem života, na rozdíl od chlapců ale hladiny zůstávají zvýšené do 3–4 let věku. Hladiny LH klesají ve stejném období jako u chlapců. V průběhu prvního týdne života dochází k syntéze vlastních estrogenů, jejich hodnoty zůstávají elevované do šesti měsíců. Nárůstem estradiolu dochází k přechodnému zvětšení mléčné žlázy a velikosti dělohy. V případě dívek narozených předčasně je také průběh minipuberty intenzivnější, následkem toho mohou být patrné příznaky související s ovariálním hyperstimulačním syndromem, jako je edém vulvy, růst prsů, vaginální krvácení a na ultrazvuku mohou být patrné ovariální cysty. V séru jsou pak následně patrné vysoké hladiny gonadotropinu a estradiolu (15).

U obou pohlaví je v prvních dnech po narození možné hmatat přechodné zvětšení prsních žláz (tzv. Halbanova reakce), je to jev vyvolaný reakcí na zbytkové placentární estrogény (16). Tato reakce by neměla být zaměňována za projev minipuberty.

Průběh minipuberty u předčasně narozených dětí je popisován jako silnější a delší než v případě dětí narozených v termínu, sledované hormonální hladiny jsou významně vyšší u obou pohlaví (10). Hodnoty shodně v obou skupinách klesají, ale stále je patrný signifikantní rozdíl v šesti měsících mezi donošenými a předčasně narozenými. U chlapců je kromě výraznějšího nárůstu testosteronu a luteinizačního hormonu také pozorován významně rychlejší růst penisu a varlat ve skupině předčasně narozených v porovnání obou skupin. Na základě toho se předpokládá důležitá role minipuberty v dokončení vývoje zevního genitálu (17). Začátek minipuberty u předčasně narozených dětí nastá-

vá též od prvního měsíce po narození, nikoliv až v rámci korigovaného věku (10, 15).

PRŮBĚH MINIPUBERTY U CHLAPCŮ S KRYPTORCHISMEM

Na základě dostupných dat se zdá, že minipuberta hraje významnou roli pro budoucí fertilitu muže (19). Některé práce porovnávající hormonální hladiny v průběhu minipuberty u kryptorchismu a kontrolní skupiny zdravých chlapců korelaci neprokazují (20), jiné naopak ano (21), nicméně hovoří se o spojení porušené minipuberty s kryptorchismem vedoucím k infertilitě až v polovině případů (2). Tento náález je významnější v případě bilaterálního kryptorchismu (22). Hlavní rozdíl se předpokládá ve správné funkci Leydigových buněk na vyzrávání adultních spermatogonií, kdy je tento rozdíl patrný v histologických nálezech.

Adultní spermatogonie ovlivňují hladiny FSH a jejich přítomnost v kontralaterálním varleti je též důležitým prognostickým faktorem fertility, kdy vysoké procento sestoupilých varlat vykazuje histopatologické známky zhoršené transformace gonocytů způsobené retinovaným varletem (23). Vývoj adultních spermatogonií je závislý na LH a testosteronu. Vzhledem k odlišným hormonálním hodnotám u dětí s kryptorchismem lze předpokládat souvislost s budoucím rizikem zhoršené fertility (1, 18). Prozatím poruchu maturace spermatogonií tedy není možné neinvazivně bez histologického vyšetření zjistit a v návaznosti na výsledek indikovat LHRH léčbu jako doplněk k orchidopexi. Ukazuje se, že ani včas provedená operace nemusí být dostatečná pro zachování fertility (4).

Cílem hodnocení hormonálního profilu u kryptorchismu je tedy spíše vytipování tzv. vysokorizikové skupiny pro rozvoj infertility v dospělosti (4). Stanovení minipuberty není běžně prováděno, obvykle je součástí výzkumných projektů. V rámci vyšetření minipuberty jsou u chlapců stanovovány gonadotropiny a testosteron. Vzhledem ke složitěmu hodnocení testikulární funkce u chlapců pouze na základě vyšetření těchto hormonů jsou jako další markery funkce Sertoliho a Leydigových buněk

a hodnocení hypogonadismu stanovovány hladiny AMH a inhibinu B. Tyto hormony jsou stabilní, bez nutnosti stimulačních testů, jako je tomu například u testosteronu při hypogonadismu (7).

Očekávaný trend jednotlivých hormonů v případě defektní minipuberty u kryptorchismu je rozepsán v následujících odstavcích vždy u příslušného hormonu.

GONADOTROPINY

Hladiny luteinizačního hormonu (LH) výrazněji stoupají od 2. týdne po porodu, dosahují maxima ve věku 1–2 měsíců, ve věku 6 měsíců se dostávají na prepubertální hodnoty (24). Výsledkem vysokých hladin LH v období minipuberty je nárůst počtu Leydigových buněk ve tkáni varlete a tím i zvýšená sekrece testosteronu. Pozdější pokles LH následují ve stejném trendu i hodnoty plazmatického testosteronu. Stejně jako LH, i FSH stoupá krátce po narození, nárůst je však pozvolnější a je doprovázen zvýšením hladiny Inhibinu B. Pokles FSH do prepubertálních hladin nastává až kolem 9. měsíce věku.

Pokles LH u chlapců s kryptorchismem má za následek histologické změny ve tkáni varlat, redukci počtu Leydigových buněk a procesu maturace gonocytů v adultní spermatogonie (25).

TESTOSTERON

Hladiny testosteronu v krvi novorozence začínají narůstat po prvním týdnu života. V období minipuberty řádově dosahují až hodnot srovnatelných se samotnou pubertou. Kolem šestého měsíce věku se dostávají na hladinu prepubertálních hodnot. Medián hodnot testosteronu ve věku tří měsíců je 4,02 nmol/l, zatímco následně klesá až na hodnoty menší než 0,23 nmol/l (26). Množství testosteronu v krvi odpovídá počtu Leydigových buněk. Klinickým projevem elevace testosteronu je růst penisu a varlat, navíc se ukazuje, že je důvodem rychlejšího růstu chlapců v prvních měsících života, oproti stejné starým dívkám (27). Hodnoty

testosteronu u kryptorchismu, kde hodnotíme minipubertu jako defektní, jsou nižší (28).

ANTIMÜLLERIÁNSKÝ HORMON (AMH)

Jedná se o glykoprotein spadající do skupiny transforming growth factor β (TGF- β). Antimüllerianský hormon má významný podíl na pohlavní diferenciaci plodu indukci regrese Müllerianských struktur. Expres AMH začíná během tvorby semenotvorných tubulů a přetrvává zvýšená až do puberty. Expres není závislá na gonadotropní stimulaci. Antimüllerianský hormon je tvořen výhradně v Sertoliho buňkách, a proto je považován za ideální marker jejich funkce u chlapců v prepubertálním věku a přítomnosti testikulární tkáně u nehmatných varlat (29).

Na rozdíl od postpubertálních varlat, kde hlavní objem tvoří zárodečné buňky, jsou v prepubertálních varlatech nejčastěji zastoupené a zároveň hormonálně neaktivnější Sertoliho buňky.

Jejich aktivita je reprezentována vysokou hladinou AMH (mezi 1.–24. měsícem věku jsou hodnoty 55–320 ng/ml), která trvá právě až do období puberty (30–200 ng/ml), kdy následně počíná pozvolně klesat až k hodnotám v dospělosti (3–18 ng/ml) (30).

Proliferace Sertoliho buněk je závislá na FSH, který je zvýšený během fyziologické aktivace hypotalamo-hypofyzo-testikulární osy v době minipuberty. Touto stimulací dochází k signifikantnímu zvětšení objemu varlat. Pokračující sekrecí FSH dochází k dalšímu nárůstu hladin AMH.

V případě centrálního hypogonadotropního hypogonadismu je v důsledku nízké fetální a časné postnatální stimulace FSH snížena exprese AMH, tedy jeho bazální hodnota je nízká, ale výrazně narůstá po aplikaci FSH, čehož je následně využíváno v monitoraci efektu léčby. Na druhou stranu ani normální hodnoty AMH tuto diagnózu nevylučují. V klinickém obrazu je přítomen kryptorchismus, mikropenis, mikroorchidismus (31).

Jak již bylo zmíněno, lze z hodnot AMH usuzovat na testikulární funkci. Ne u všech chlapců postiže-

ných kryptorchismem je zhoršená funkce Sertoliho buněk. Tu lze právě předpokládat, pokud jsou zjištěny snížené hodnoty hormonu. Existují práce potvrzující signifikantní pokles AMH u unilaterálního kryptorchismu (32), ještě výraznější pokles hodnot proti zdravým chlapcům je patrný u bilaterálně nesestoupných varlat. V případě bilaterální anorchie je hladina neměřitelná (33). V případě solitárního varlete je pozorováno kompenzatorní zvětšení a nerovnováha ve funkci Leydigových a Sertoliho buněk. Zatímco množství Leydigových buněk je výrazně zvýšené, nízké hodnoty AMH a zvýšené FSH naznačují nedostatečnou funkci Sertoliho buněk (30).

INHIBIN B

Dalším vyšetřovaným hormonem ke zjištění stavu funkce testikulární tkáně je Inhibin B. Jedná se o gonadální glykoproteinový hormon ze skupiny beta růstových faktorů, který má významnou regulativní funkci hypotalamo-hypofyzo-testikulární osy v průběhu puberty. V lidském séru se vyskytuje několik reaktivních forem inhibinu, biologicky aktivní je dimer inhibinu složený z podjednotky alfa (Inhibin A) a beta (Inhibin B).

Zatímco prepubertálně je hormon produkován výhradně Sertoliho buňkami, postpubertálně je tvořen i zárodečnými buňkami. Během puberty je zřejmý nárůst hladiny Inhibinu B v souvislosti se zvýšenou produkcí FSH. Hodnoty Inhibinu B nejsou ovlivněny sekrecí androgenů a mají přímý vztah k funkci Sertoliho buněk bez závislosti na stavu jejich maturace. Je popisován odpovídající pozitivní vztah mezi počtem adultních spermatogonií a hodnotou Inhibinu B. To je dokládáno hodnotami Inhibinu B při znalosti testikulární biopsie. Zdá se, že vedle LH je také Inhibin B nutný pro správnou maturaci v adultní spermatogonie (34). Fyziologické hladiny Inhibinu B dosáhnou svého maxima přibližně ve věku tří měsíců (medián 360 pg/ml) s vrcholící minipubertou, následně klesají až k hodnotám kolem 121 pg/ml ve věku přibližně dvou let. Prepubertální hodnoty se pohybují kolem 64 pg/ml, v dospělosti je medián fyziologické hodnoty

Inhibinu B 165 pg/ml (26, 38). Na hladinách plazmatického Inhibinu je patrná aktivace hypotalamo-hypofyzo-testikulární osy a tím i zvýšená proliferace Sertoliho buněk.

Plazmatické hladiny Inhibinu B jsou často snižené u hochů s nesestoupným varletem a u mužů s anamnézou kryptorchismu uni- i bilaterálního (34). Snižená sekrece se považuje za obraz zhoršení funkce zárodečného epitelu, hodnoty jsou přímo úměrné počtu spermatogonií. U kryptorchismu je též pozorován nízký poměr Inhibinu B/FSH, hladiny FSH jsou často zvýšené u lehčích forem kryptorchismu a u později spontánně sestoupných varlat, což naznačuje možnou zhoršenou testikulární funkci i u těchto jedinců (35). V případě hypogonadotropního hypogonadismu jsou pozorovány nízké hladiny Inhibinu B a též snížené FSH i po provedené bilaterální orchidopexii.

Zdá se, že Inhibin B by mohl být efektivnějším nástrojem k dispenzarizaci chlapců s kryptorchismem v průběhu růstu a dospívání, zatímco AMH je spojeno především s funkcí nezralých Sertoliho buněk a sekrece je v průběhu puberty inhibována androgeny prostřednictvím androgenního receptoru zralých Sertoliho buněk (34).

Porovnáním hladin Inhibinu B u chlapců s kryptorchismem byl zjištěn významný rozdíl v hladinách hormonu u bilaterálně nesestoupných varlat ve skupině, kde jedno varle nebylo hmatné, proti skupině, kde byla hmatná obě nesestoupná varlata, je tedy popisováno výrazné snížení hladin Inhibinu u skupiny těžších případů bilaterálního kryptorchismu (36). K podobnému výsledku došli i další autoři, kteří hodnotili Inhibin B, FSH a LH u bilaterálně nesestoupných varlat, skupiny s atrofií/agenezí potvrzují významně nižší hodnoty Inhibinu B, vyšší FSH a srovnatelný LH v porovnání se zdravými jedinci (34). Na rozdíl od tohoto zjištění se stejný trend nepotvrzuje porovnáním hodnot u unilaterálního kryptorchismu proti jednostranné atrofií/agenezí, kde se předpokládá kompenzace druhostranným zdravým varletem (37). Tato tvrzení potvrzují závažnost bilaterálního kryptorchismu ve vztahu k funkci testikulární tkáně.

Na základě opakovaných měření Inhibinu B pooperačně byl prokázán jeho významný nárůst u 32 % operovaných jednostranně nesestoupých varlat (39). Předpokládá se, že vyšetření sérového Inhibinu B po provedené orchiopexi by mohlo být i dobrým prediktivním vodítkem pro budoucí testikulární funkci a fertilitu (34).

INSULINE-LIKE 3 FAKTOR (INSL3)

INSL3 je méně často zkoumaným parametrem, který je ale významným faktorem ovlivňujícím prenatální sestup varlete vazbou na androgenní receptor. Má důležitý vliv na buněčnou proliferaci a růst gubernákula a kremasteru v období předcházejícím transingvinální fázi sestupu (8).

Hormon je produkován Leydigovými buňkami, u anorchie je zcela nedetekovatelný. Vzhledem k tomu, že jeho sekrece není přímo ovlivněna hypotalamo-hypofyzární osou, je považován za další vhodný marker testikulární funkce, konkrétně Leydigových buněk. Plazmatické hladiny jsou fyziologicky zvýšené prenatálně, v období minipuberty a puberty (100–145 pg/ml). Následně v dospělosti přetrvávají zvýšené (490–640 pg/ml) s pozdějším poklesem v procesu stárnutí. Ačkoliv INSL3 není pod přímým efektem hypotalamo-hypofyzární osy, je při její supresi pozorováno snížení jeho plazmatických hladin (40). V případě kryptorchismu jsou jeho očekávané hodnoty nižší.

HORMONÁLNÍ LÉČBA

Na základě doporučených postupů Evropské urologické společnosti je pro léčbu nesestouplého varlete indikováno provést orchiopexi do roku věku dítěte (nejpozději do 18 měsíců), kdy probíhá maturace zárodečných buněk (46). Toto doporučení vychází z peroperačních biopsií provedených v různé věkové skupině. Části chlapců s kryptorchismem však ani časná operace nezaručí dostatečnou ochranu budoucí fertility. Předpokládá se související endokrinopatie či jiná nejasná porucha vývoje varlete, která negativně ovlivní vývoj varlete (je zvláštní, že by endokrinopatie ovlivnila jedno varle a druhé ne), a že samotná změna polohy varlete nedostačuje. Dosud není jasné, do jaké míry se liší vývoj adultních spermatogonií při fyziologicky proběhlé stimulaci u zdravých hochů ve srovnání s hochy s nesestoupným varletem po operační léčbě. Některé práce předpokládají nedostatečný účinek samotné operace ve 20–30 %, kdy byly v peroperačních biopsiích nalezeny hypoplastické zárodečné buňky. Od 15 měsíců věku byl pak popsán výraznější úbytek zárodečných buněk. Jejich prepubertální bilaterální hypoplazie následně může vést k infertilitě v dospělosti (41).

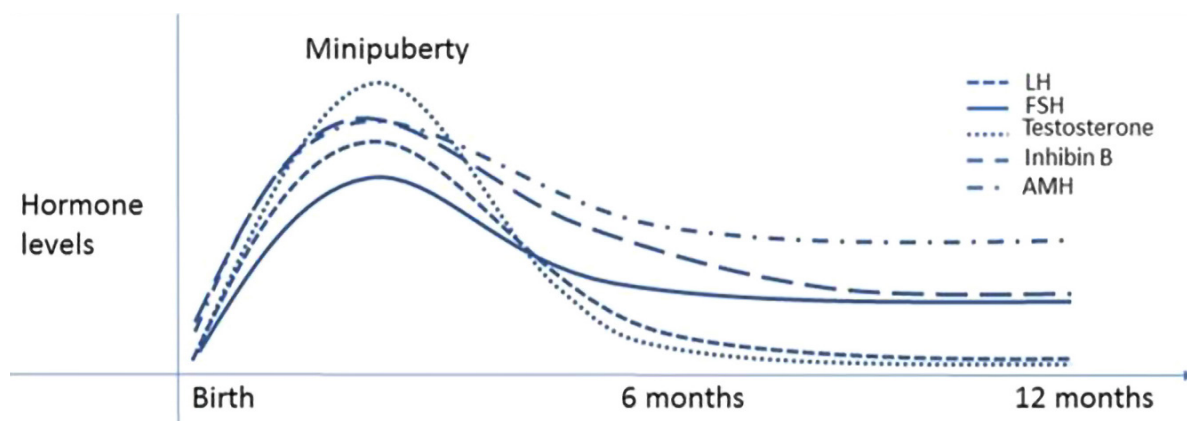
Podle bioptických vyšetření provedených v rámci plánované orchiopexe je možné identifikovat chlapce s rizikem rozvoje infertility, u kterých byl v histopatologických nálezech popsán nízký

Tab. 1. Plazmatické hormonální hladiny; LH (luteinizační hormon), FSH (folikuly stimulační hormon)

Tab. 1. Plasma hormone levels; LH (Luteinizing hormone), FSH (follicle stimulating hormone)

Age (months)	Inhibin B (pg/mL)	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	Testosterone (nmol/L)
0 (cord blood)	140 (87–243)	0.70 (0.32–1.61)		
3	361 (254–513)	1.79 (0.90–2.93)	1.74 (0.90–2.64)	4.02 (1.83–6.54)
6	330 (204–427)	0.96 (0.29–1.78)	0.36 (0.16–1.07)	<0.23
9	262 (126–501)	0.45 (<0.06–1.03)	0.07 (<0.05–0.34)	<0.23
12	206 (94–383)	0.41 (0.13–1.60)	<0.05 (<0.05–0.21)	<0.23
15	166 (71–272)	0.56 (0.10–1.44)	<0.05 (<0.05–0.17)	<0.23
18	137 (96–245)	0.52 (0.19–1.28)	<0.05 (<0.05–0.18)	<0.23
21	136 (80–248)	0.66 (0.20–1.47)	<0.05 (<0.05–0.13)	<0.23
24	121 (71–204)	0.61 (0.11–1.07)	<0.05 (<0.05–0.17)	<0.23
5- to 10-yr-old	64 (<18–258)	0.57 (<0.06–1.84)	0.05 (<0.05–0.42)	<0.23 (<0.23–0.58)
Adult	165 (31–443)	4.03 (0.73–18)	3.31 (0.77–8.02)	17.03 (1.25–35.7)

(Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, et al. Longitudinal Reproductive Hormone Profiles in Infants: Peak of Inhibin B Levels in Infant Boys Exceeds Levels in Adult Men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 675–681).



Graf 1. Vývoj hormonálních hladin postnatálně; LH (luteinizační hormon), FSH (folikuly stimulační hormon), AMH (Antimülleriánský hormon)

Graph 1. Hormonal levels in boys during first year of life; LH (Luteinizing hormone, FSH (follicle stimulating hormone), AMH (anti-Müllerian hormone)

(Kuiiri-Hänninen T, Koskenniemi J, Dunkel L, et al. Postnatal Testicular Activity in Healthy Boys and Boys With Cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 489).

počet zárodečných buněk a nedostatek adultních spermatogonií (42). S ohledem na znalost endokrinologických změn u kryptorchismu byly histologické nálezy korelovány s výsledky hormonálních vyšetření – gonadotropiny, Inhibin B, AMH. Tímto způsobem by měla být identifikována nejrizikovější skupina chlapců s nesestoupným varletem pro vznik infertility. U hochů s normální hladinou gonadotropinů a sníženým počtem zárodečných buněk v biopsii stejně jako adultních spermatogonií je předpokládána hypofunkce hypotalamu a špatná prognóza stran budoucí fertility, protože chybí odpovídající změna gonadotropinů. Při nedostatečné funkci gonadotropinů nemusí docházet ke správné transformaci gonocytů v adultní spermatogonie v průběhu prvních 12 měsíců života, proto se pro tyto případy začala prosazovat adjuvantní hormonální léčba (43).

1. HCG léčba s cílem spontánního sestupu

Podstatou léčby lidským choriovým gonadotropinem (intramuskulární aplikací) je stimulace endogenní sekrece testosteronu.

Hlavními pozorovanými vedlejšími účinky jsou častější erekce, růst penisu a bolest v perigenitální oblasti, především ale existuje více studií popisujících vysoké množství apoptózy zárodečných buněk v dospělosti po hCG léčbě v prepubertálním období.

HCG byl primárně zaveden do léčby nesestoupného varlete za účelem podpory jeho spontánního sestupu. Ukázalo se však, že hCG není efektivnější než placebo pro léčbu nesestoupného varlete (44). Po podání hormonální léčby hCG u chlapců s unilaterálním kryptorchismem byla měřena hodnota AMH skupině, kde léčba způsobila spontánní sestup, a skupině bez sestupu. Hladiny AMH se u těchto dvou skupin nelišily. Naopak v případě bilaterálního nálezu byly hodnoty AMH vyšší ve skupině se spontánním sestupem po podání hCG (33). Stimulací prepubertálních Sertoliho buněk choriovým gonadotropinem dochází k sekreci Inhibinu B, tohoto efektu již však není možné docílit u zralých Sertoliho buněk po období puberty (36).

2. GnRH léčba s cílem spontánního sestupu

Stejně jako léčba lidským choriovým gonadotropinem není aplikace gonadorelinu s cílem spontánního sestupu varlete doporučována. To vychází z nízkého procenta úspěšnosti léčby (33 %) a rizika následného ascenzu varlete (20 %). Účinek léčby hCG na spontánní sestup varlat byl u bilaterálního i unilaterálního kryptorchismu srovnatelný s podáváním GnRH (44). Z publikovaných výsledků je zcela zřejmé, že úspěšnost léčby závisí především na poloze varlete, čím výše je varle umístěno, tím

menší má pravděpodobnost sestupu (45). Léčba je dostupná ve formě intranazálních kapek.

3. GnRH léčba v kombinaci s orchidopexi

Pro výše zmíněné riziko infertility i přes včasné provedenou orchidopexi je stále častěji zkoumáno a prosazováno použití hormonální stimulace gonadorelinem (v intranazálním podání) jako dodatek k operační léčbě. Během léčby nedochází k útlumu endogenní sekrece gonadotropinů, narůstá hladina LH a je pozorována regenerace atrofických Leydigových buněk, jejichž počet tím i narůstá. Trend léčby se potvrzuje zatím na velmi omezeném souboru i v postpubertálním výsledku spermio-gramu u léčených chlapců při porovnání s těmi, kteří podstoupili pouze samotnou orchidopexi. Po adjuvantní hormonální léčbě je možné najít též adultní spermatogonie i u hochů s původně bilaterálně nesestoupným varletem, u nichž během operace v biopsii adultní typ chyběl, tento nález je významný ve srovnání se skupinou bez hormonální léčby. Na základě těchto výsledků někteří autoři prosazují léčbu LHRH agonisty jako adjuvantní či neoadjuvantní k operaci nesestouplého varlete (18). Předpokládá se, že podáním hormonální léčby po orchidopexi je možné napravit efekt nesprávně proběhlé minipuberty (43). Zatím však chybí údaje o průběhu minipuberty u pacientů léčených následně hormonální léčbou.

Na základě znalostí o sníženém Inhibinu B u poškozené testikulární funkce by jeho měře-

ní mohlo být možným vodítkem pro podávání hormonální terapie v režimu neo- či adjuvantním k standardní operační léčbě (34). My se domníváme, že rutinní standardizované vyšetření minipuberty by také mohlo pomoci posoudit, kdo je vhodným kandidátem pro cílenou hormonální léčbu. Tím by bylo možné se vyhnout biopsii, která je dosud podkladem pro adjuvantní léčbu. Propagátoři biopsie argumentují, že bioptické vyšetření varlete je z imunologického hlediska popisováno jako bezpečné (bez tvorby antispermatických protilátek), pokud je provedeno v prepubertálním období (45). Alternativou je podávání neoadjuvatní léčby všem chlapcům s nesestoupným varletem před operací. Pro toto plošné podávání zatím není dostatek důkazů. V současné době se doporučuje u oboustranného kryptorchismu (46).

ZÁVĚR

Období zvýšené hormonální aktivity hypotalamo-hypofyzo-testikulární osy v prvních měsících po narození je fyziologickým stavem, který je nezbytně nutný pro vývoj genitálu a maturaci zárodečných pohlavních buněk. Další studium, a především pochopení průběhu minipuberty a jejího vztahu ke správnému vývoji varlete, zlepší do budoucna terapeutické možnosti u chlapců s kryptorchismem a s ním spojené infertility.

REFERENCE

1. Rohayem J, Luberto A, Nieschlag E, et al. Delayed treatment of undescended testes may promote hypogonadism and infertility. *Endocrine* 2017; 55(3): 914–924.
2. Verkauskas G, Malcius D, Eidukaite A, et al. Prospective study of histological and endocrine parameters of gonadal function in boys with cryptorchidism. *J Pediatr Urol* 2016; 12(4): 238.e1–6.
3. Verkauskas G, Malcius D, Dasevicius D, et al. Histopathology of Unilateral Cryptorchidism. *Pediatr Dev Pathol* 2019; 22(1): 53–58.
4. Thorup J, Clasen-Linde E, Dong L, et al. Selecting Infants With Cryptorchidism and High Risk of Infertility for Optional Adjuvant Hormonal Therapy and Cryopreservation of Germ Cells: Experience From a Pilot Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 299.
5. Abaci A, Çatlı G, Anık A, et al. Epidemiology, classification and management of undescended testes: does medication have value in its treatment? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5(2): 65–72.
6. Agarwal PK, Diaz M, Elder JS. Retractable testis: is it really a normal variant? *J Urol* 2006; 175(4): 1496–1499.

7. **Docimo SG, Canning D, El-Khoury AE, et al.** The Kelalis-King-Belman textbook of clinical pediatric urology. Sixth edition. Boca Raton: CRC Press 2017: 1150–1159.
8. **Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell MF.** Campbell-Walsh urology: editor-in-chief, Alan J. Wein; [editors, Louis R. Kavoussi, et al.], 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders c2016: 3434–3441.
9. **Kuijper EA, van Kooten J, Verbeke JI, et al.** Ultrasonographically measured testicular volumes in 0- to 6-year-old boys. *Hum Reprod* 2008; 23(4): 792–796.
10. **Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, et al.** Up-To-Date Review About Minipuberty and Overview on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis Activation in Fetal and Neonatal Life *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 410.
11. **Bergadá I, Milani C, Bedecarrás P, et al.** Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(10): 4092–4098.
12. **Chada M, Průša R, Bronský J, et al.** Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone during childhood and puberty in males: changes in serum concentrations in relation to age and stage of puberty. *Physiol Res* 2003; 52(1): 45–51.
13. **Rey RA.** Mini-puberty and true puberty: Differences in testicular function. *Ann Endocrinol (Paris)* 2014; 75(2): 58–63.
14. **Chemes HE, Rey RA, Nistal M, et al.** Physiological androgen insensitivity of the fetal, neonatal, and early infantile testis is explained by the ontogeny of the androgen receptor expression in sertoli cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4408–4412.
15. **Kuiri-Hänninen T, Haanpää M, Turpeinen U, et al.** Postnatal ovarian activation has effects in estrogen target tissues in infant girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): 4709–4716.
16. **Jayasinghe Y, Cha R, Horn-Ommen J, et al.** Establishment of normative data for the amount of breast tissue present in healthy children up to two years of age. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23: 305–311.
17. **Kuiri-Hänninen T, Seuri R, Erja Tyrväinen, et al.** Increased Activity of the Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis in Infancy Results in Increased Androgen Action in Premature Boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): 98–105.
18. **Hadziselimovic F.** On the descent of the epididymo-testicular unit, cryptorchidism, and prevention of infertility. *Basic Clin Androl* 2017; 27: 21.
19. **Becker M, Hesse V.** Minipuberty: Why Does it Happen? *Horm Res Paediatr* 2020; 93(2): 76–84.
20. **Barthold JS, Manson J, Regan V, et al.** Reproductive hormone levels in infants with cryptorchidism during postnatal activation of the pituitary-testicular axis. *J Urol* 2004; 172(4 Pt 2): 1736–1741; discussion 1741.
21. **Raivio T, Toppari J, Kaleva M, et al.** Serum androgen bioactivity in cryptorchid and noncryptorchid boys during the postnatal reproductive hormone surge. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2597–2599.
22. **Thorup J, Petersen BL, Kvist K, et al.** Bilateral vanished testes diagnosed with a single blood sample showing very high gonadotropins (follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone) and very low inhibin B. *Scand J Urol Nephrol* 2011; 45(6): 425–431.
23. **Živković D, Fratrić I.** Disturbances of Sperm Maturation and Minipuberty: Is There a Connection? *Biomed Res Int* 2014; 2014: 912746.
24. **Quigley CA.** The Postnatal Gonadotropin and Sex Steroid Surge – Insights from the Androgen Insensitivity Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1): 24–28.
25. **Hadziselimovic F, Thommen L, Girard J, et al.** The significance of postnatal gonadotropin surge for testicular development in normal and cryptorchid testes. *J Urol* 1986; 136(1 Pt 2): 274–276.
26. **Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, et al.** Longitudinal Reproductive Hormone Profiles in Infants: Peak of Inhibin B Levels in Infant Boys Exceeds Levels in Adult Men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 675–681.

27. Kiviranta P, Kuiri-Hänninen T, Saari A, et al. Transient Postnatal Gonadal Activation and Growth Velocity in Infancy. *Pediatrics* 2016; 138(1): e20153561.
28. Hadziselimovic F, Gegenschatz-Schmid K, Verkauskas G, et al. Gene Expression Changes Underlying Idiopathic Central Hypogonadism in Cryptorchidism with Defective Mini-Puberty. *Sex Dev* 2016; 10(3): 136–146.
29. Josso N, Cate RL, Picard JY, et al. Anti-Müllerian hormone: the Jost factor. *Recent Prog Horm Res* 1993; 48: 1–59.
30. Edelsztein NY, Grinspon RP, Schteingart HF, et al. Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *Int J Pediatr Endocrinol* 2016; 2016: 20.
31. Young J, Chanson P, Salenave S, et al. Testicular anti-mullerian hormone secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 724–728.
32. Yamanaka J, Baker M, Metcalfe S, et al. Serum levels of Mullerian inhibiting substance in boys with cryptorchidism. *J Pediatr Surg* 1991; 26(5): 621–623.
33. Grinspon RP, Gottlieb S, Bedecarrás P, et al. Anti-Müllerian Hormone and Testicular Function in Pre-pubertal Boys With Cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 182.
34. Esposito S, Cofini M, Rigante D, et al. Inhibin B in healthy and cryptorchid boys, *Ital J Pediatr* 2018; 44(1): 81.
35. Suomi A-M, Main KM, Kaleva M, et al. Hormonal changes in 3-month-old cryptorchid boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 953–958.
36. Christiansen P, Anderson AM, Skakkebaek NE, et al. Serum inhibin B, FSH, LH and testosterone levels before and after human chorionic gonadotropin stimulation in prepubertal boys with cryptorchidism. *Eur J Endocrinol* 2002; 147(1): 95–101.
37. Thorup J, Kvist K, Clasen-Linde E, et al. Serum inhibin B values in boys with unilateral vanished testis or unilateral cryptorchidism. *J Urol* 2015; 193(5): 1632–1636.
38. Andersson AM, Juul A, Petersen JH, et al. Serum Inhibin B in Healthy Pubertal and Adolescent Boys: Relation to Age, Stage of Puberty, and Follicle-Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Testosterone, and Estradiol Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(12): 3976–3981.
39. Thorup J, Clasen-Linde E, Thorup SC, et al. Pre-and postoperative status of gonadotropins (FSH and LH) and inhibin-B in relation to testicular histopathology at orchiopexy in infant boys with unilateral undescended testes. *J Pediatr Urol* 2015; 11(1): 25.e1–5.
40. Sansone A, Kliesch S, Isidori AM, et al. AMH and INSL3 in testicular and extragonadal pathophysiology: what do we know? *Andrology* 2019; 7(2): 131–138.
41. Cortes D. Cryptorchidism: aspects of pathogenesis, histology and treatment. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32(Suppl 196): 1.
42. Vincel B, Verkauskas G, Bilius V, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Corrects Defective Mini-Puberty in Boys with Cryptorchidism: A Prospective Randomized Study. *Biomed Res Int* 2018: 4651218.
43. Hutson JM, Thorup J, Beasley SW. Hormonal treatment. 2nd ed. In: Hutson JM, Thorup J, Beasley SW, editors. *Descent of the Testis*. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer International Publishing AG (2016): 149–156.
44. Wei Y, Wang Y, Tang X, et al. Efficacy and safety of human chorionic gonadotropin for treatment of cryptorchidism: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Paediatr Child Health* 2018; 54(8): 900–906.
45. Patel R, Kolon T, Huff D, et al. Testicular Microlithiasis and Antisperm Antibodies following Testicular Biopsy in Boys with Cryptorchidism. *J Urol* 2005; 174(5): 2008–2010; discussion 2010.
46. Radmayr C, Dogan HS, Hoebeke P, et al. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. *J Pediatr Urol* 2017; 13(5): 550.