

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 orchidopexi. 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 fetálním 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 nález je významnější v případě bilaterálního kryptorchismu (22). Hlavní rozdíl se předpokládá ve správné funkci Leydigových buněk na vyhrávání 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 složitosti hodnocení testikulární funkce u chlapců pouze na základě vyšetření těchto hormonů jsou jako další markery funkce Sertoliho a Leydigových buněk