

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, redukcii 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 stejně 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). Antimülleriánský hormon má významný podíl na pohlavní diferenciaci plodu indukci regrese Mülleriánských struktur. Expres AMH začíná během tvorby semenotvorných tubulů a přetrvává zvýšená až do puberty. Expres není závislá na gonadotropní stimulaci. Antimülleriánský 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 nejčteněji zastoupené a zároveň hormonálně nejaktivnější 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 významnému 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 expres 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 sniženy 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/agenezi, kde se předpokládá kompenzace druhostranným zdravým varletem (37). Tato tvrzení potvrzují závažnost bilaterálního kryptorchismu ve vztahu k funkci testikulární tkáně.