

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Kryptorchismus: Nové poznatky o etiologii a prognóze

Cryptorchidism: New insights into etiology and prognosis

Jiřina Zapletalová¹, Kristina Holotová¹, Jan Lebl²

¹Dětská klinika,
Lékařská fakulta, Univerzita
Palackého, Fakultní nemocnice
Olomouc

²Pediatrická klinika,
2. lékařská fakulta, Univerzita
Karlova, Fakultní nemocnice
v Motole, Praha

SOUHRN

Zapletalová J, Holotová K, Lebl J. Kryptorchismus: Nové poznatky o etiologii a prognóze

Polohové anomálie varlat patří u chlapců mezi nejčastější vrozené odchylky urogenitálního traktu, s prevalencí u доноšených novorozenců mezi 1,5 % a 9,0 %, u nezralých kolem 30 %. Z nich má přibližně 90 % jednostrannou a 10 % oboustrannou retenci varlat. Zvláštní pozornost si zaslouží zejména oboustranný kryptorchismus. Většina doporučených postupů pro řešení testikulární retence vznikala ve společnostech dětských urologů s okrajovou nebo žádnou účastí dětských endokrinologů. Přitom oboustranná retence varlat začíná být klíčovým endokrinním příznakem poukazujícím na poruchu hypotalamo-hypofyzo-gonadální osy. Může jít o závažný komplexní zdravotní problém, často s genetickým kontextem, který vyžaduje kvalifikované posouzení nejlépe v prvním půlroce života. V tomto období za fyziologických okolností probíhá minipuberta, která se nabízí nejen jako diagnostické okno, ale i možné okno terapeutické – pro podání gonadotropinů.

Důkazy o tom podává retrospektivní analýza endokrinních a genetických nálezů u 130 chlapců, kteří podstoupili oboustrannou orchidopexi za období 13 let v terciárním pediatrickém centru. Studie prokázala u 38 % pacientů poruchu hormonální funkce. U 70 pacientů z tohoto souboru bylo provedeno genetické vyšetření (chromozomální mikromarray a sekvenování nové generace), které prokázalo u 54 % vyšetřených chlapců patogenní nebo pravděpodobně patogenní genetickou variantu.

Výsledky potvrzují, že hypogonadismus a genetické odchylky ve funkci osy hypotalamus–hypofýza–gonády jsou u chlapců s oboustrannou retencí varlat časté a že endokrinologické a genetické vyšetření s cílem určit vhodnou terapii by se mělo stát ještě v raném věku běžným klinickým postupem.

Klíčová slova: oboustranný kryptorchismus, hypotalamo-hypofyzo-gonadální osa, testosteron, AMH, hypogonadotropní hypogonadismus, genetické vyšetření, minipuberta

SUMMARY

Zapletalová J, Holotová K, Lebl J. Cryptorchidism: New insights into etiology and prognosis

Undescended testicles are among the most common congenital abnormalities of the urogenital tract in boys, with a prevalence in full-term newborns between 1.5% and 9.0%, in premature boys around 30%. Of these, approximately 90% have unilateral and 10% bilateral testicular retention. Bilateral cryptorchidism deserves special attention. Majority of the standard procedures for testicular retention were proposed by societies of pediatric urologists, with just marginal or absent participation of pediatric endocrinologists. Anyway, bilateral testicular retention is recently becoming a key endocrine symptom pointing towards a serious complex health problem that has frequently a genetic context and requires a qualified work-up preferably within the first six months of life. This period of physiological mini-puberty opens not only a diagnostic, but also a potentially therapeutic window – for administration of gonadotropins.

Evidence for this was recently provided by a retrospective analysis of endocrine and genetic findings in 130 boys who underwent bilateral orchidopexy over a 13-year period at a tertiary pediatric center. This study demonstrated hormonal dysfunction in 38% of patients. Genetic testing (chromosomal microarray and next-generation sequencing) was performed in 70 patients: 54% of them had pathogenic or likely pathogenic genetic variants.

These results confirm that hypogonadism and genetic abnormalities in hypothalamic-pituitary-gonadal axis are common in boys with bilateral cryptorchidism. In them, an endocrine and genetic testing to determine adequate management should become a routine clinical practice.

Key words: bilateral cryptorchidism, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, testosterone, AMH, hypogonadotropic hypogonadism, genetic examination, minipuberty

Korespondující autorka:

doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D.
 Dětská klinika LF UP a FNO
 Zdravotníků 248/7
 779 00 Olomouc
 jirina.zapletalova@fnol.cz

Kryptorchismus (porucha sestupu varlat) je stav, kdy jedno nebo obě varlata nejsou umístěna ve skrotu. U chlapců patří mezi nejčastější vrozené odchylky urogenitálního traktu – s prevalencí u donošených novorozenců mezi 1,5 % a 9,0 %, u nezralých kolem 30 % podle různých studií.^(1,2) Z nich má asi 90 % jednostrannou a 10 % oboustrannou retenci varlat.⁽³⁾ U většiny dojde ke spontánnímu sestupu varlat do 6 měsíců věku vlivem reaktivace hypotalamo-hypofyzo-gonadální osy (minipuberty); později je již spontánní descensus spíše výjimečný.

Gonády vznikají v prvním trimestru nitroděložního života z urogenitální lišty v oblasti budoucích ledvin a následně sestupují ve dvou fázích do skrota. Na tento sestup varlat působí tři hormony, které produkuje fetální testikulární tkáň: **testosteron**, **insulin-like peptid 3 (INSL3)** a **antimülleriánský hormon (AMH)**. V první, **transabdominální fázi sestupu varlat** se INSL3 podílí na ztlustění gubernakula a testosteron vede k regresi kraniálního ligamenta a prosáknutí gubernakula. Druhou, **inguino-skrotální fázi sestupu varlat**, během které varlata sestupují inguinálním kanálem do skrota, stimuluje androgeny, ale také mechanicky vzestup intraabdominálního tlaku vyvolaný rozvojem svalové vrstvy břišní stěny. Sestup varlete z intraabdominální polohy do skrota je dokončen zhruba v 35. týdnu gestace a je androgen dependentní. Přesná role AMH při sestupu varlat není jasná.^(4,5)

Porucha sestupu varlat tak může mít **tři odlišné příčiny**:

- **primární dysfunkci varlat**, které neprodukují testosteron, INSL3, resp. AMH – nebo tyto hormony nepůsobí na cílové tkáně vlivem poruchy jejich receptoru;
- **centrální poruchu osy hypotalamus (gonadotropin-releasing hormon, GnRH) – hypofýza (FSH a LH) – gonády**, při které varlata nejsou stimulována;
- **anatomické anomálie** nezávislé na endokrinním systému – zejména u jednostranných retencí.⁽⁶⁾

Již mnoho desítek let řeší lékaři při poruše sestupu pouze otázku, jak včas a vhodným způsobem dostat varlata do skrota, a vůbec se nezajímají o příčinu kryptorchismu. Ta je přitom rozhodující pro funkci gonád, pro budoucí průběh dospívání a pro fertilitu. Toto počínání vychází z nesprávné premisy, že správné umístění varlat ve skrotu řeší podstatu problému s cílem zachovat fertilitu a minimalizovat riziko testikulární neoplazie, a to bez ohledu na jejich funkční stav. Zvláštní pozornost si zaslouží zejména **oboustranný kryptorchismus**.

Většina doporučených postupů pro řešení testikulární retence vznikala ve společnostech dětských urologů s okrajovou nebo žádnou účastí dětských endokrinologů.^(7,8) Přitom je zjevné, že posouzení funkce osy

hypotalamus–hypofýza–gonády při diagnóze oboustranného kryptorchismu pomůže u konkrétního chlapce porozumět patofyziologii poruchy a přispět ke správné prognóze jeho dospívání a budoucí fertility, stejně jako rozhodnout o tom, jaká bude nevhodnější léčba a jaký výsledek léčby lze očekávat.^(9,10) Orchidopexie nemusí být léčbou první volby u chlapce s **hypogonadotropním hypogonadismem**, který se projeví **chyběním minipuberty** – tedy nepřítomností aktivace osy hypotalamus–hypofýza–gonády ve věku do 6 měsíců po narození. Klasickým klinickým příznakem vrozeného hypogonadotropního hypogonadismu je oboustranný kryptorchismus a případně mikropenis. Přestože bylo od podávání beta hCG bylo jako rutinní léčby jednostranného kryptorchismu upuštěno před více než 20 lety, **u chlapců s vrozeným hypogonadotropním hypogonadismem je léčebné podání gonadotropinů vysoce účinné a zpravidla vede jak k sestupu varlat, tak ke zvýšení počtu Sertolliho buněk a tím k pozitivnímu ovlivnění budoucí fertility**.⁽¹¹⁾

Lucas-Heraldová se spolupracovníky nedávno retrospektivně analyzovala endokrinní a genetické nálezy u velké skupiny chlapců, kteří podstoupili **oboustrannou orchidopexii** za období 13 let v terciárním pediatrickém centru.⁽¹²⁾ Jen přibližně polovinu (53 %) z 243 chlapců viděl před chirurgickým zákrokem endokrinolog. **Hormonální vyšetření** zahrnovalo stanovení AMH (provedeno u 88 %), testosteronu po podání lidského choriového gonadotropinu (hCG) (u 83 %), stanovení bazální hladiny gonadotropinů FSH a LH (u 66 %) a vyšetření FSH a LH po podání gonadolibेरinu (LHRH) (u 46 %). U 38 % vyšetřených chlapců byla nalezena porucha hormonální funkce. Nízký bazální AMH a nedostatečný vzestup testosteronu po podání hCG byl prokázán u 31 %; folikulostimulační hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH) se zvýšily po stimulaci GnRH u 22 % a 41 % jedinců.

Nejzajímavější součástí výsledků této retrospektivní studie je soubor **genetických nálezů**. Geneticky bylo vyšetřeno 70 chlapců (29 % celého souboru). Byla provedena chromozomální mikroarray ke zjištění drobných chromozomálních odchylek a dále sekvenování nové generace. Více než polovina vyšetřených chlapců (38, tj. 54 %) měla patogenní nebo pravděpodobně patogenní genetické varianty; v některých případech se jednalo o varianty nejasného významu, které ale v daném kontextu lze považovat také za pozitivní nálezy.

U 16 chlapců byly zjištěny **abnormity na úrovni chromozomů**. V jednom případě se jednalo o Downův syndrom, v jednom případě o syndrom Pradera–Williho, v ostatních případech o nesyndromické varianty, které byly u sedmi chlapců provázeny dalšími vrozenými vývojovými odchylkami (hydronefrózou, pulmonální stenózou, rozštěpem rtu a patra, retinálním kolobomem a dalšími).

Tab. 1: Přehled genů, ve kterých byly nalezeny významné varianty u chlapců s oboustrannou retencí varlat. S využitím podkladů dle⁽¹²⁾ a z veřejně dostupných genových databází

Gen	Počet nálezů	Funkce genu, obvyklý fenotyp
AMHR	2	Kóduje receptor pro antimülleriánský hormon (AMH) typu 2
ANOS1	2	X-vázaný gen. Kóduje bílkovinu anosmin, jejíž porucha způsobuje Kallmannův syndrom a některé příbuzné stavy. Synonymum KAL1
AR	1	Kóduje androgenní receptor
CHD7	4	Často spojený s fenotypem CHARGE syndromu
FGFR1	2	Kóduje receptor pro fibroblastový růstový faktor typu 1. Vedle určitých forem kostní dysplazie může také způsobovat Kallmannův syndrom typu 2, který se dědí autozomálně dominantně
NR5A1	1	Kóduje steroidogenní faktor 1 (SF-1), který působí jako transkripční aktivátor genů v gonádách a nadledvinách. Je klíčový pro sexuální determinaci, může také způsobovat adrenální insuficienci
POLD1	1	Kóduje podjednotku enzymu DNA polymerázy delta, který je klíčový pro replikaci a opravy DNA
SRD5A2	9	Kóduje enzym steroidní 5-alfa reduktázy 2. typu, která ovlivňuje metabolismus androgenů a podílí se na sexuální diferenciaci

Monogenně podmíněné odchylky byly nalezeny u 22 chlapců. Přehled jednotlivých genů, jejichž varianty se fenotypicky projeví jako oboustranná testikulární retence, shrnuje tabulka 1.

Právě výčet těchto osmi genů, jejichž varianty byly nalezeny u chlapců s oboustrannou poruchou sestupu varlat, dokumentuje **komplexní regulaci testikulárního descensu**. Mezi kauzálními jsou **geny pro hormonální receptory** testosteronu (AR) a antimülleriánského hormonu AMH (AMHR), jejichž role je při znalosti hormonální funkce fetálního varlete vcelku dobře srozumitelná; dále mezi ně patří geny způsobující **izolovaný hypogonadotropní hypogonadismus** typu Kallmannova syndromu (ANOS1 alias KAL1, FGFR1), ale také geny řídící **genovou regulaci a metabolismus steroidních hormonů** (NR5A1, SRD5A2) a geny zodpovědné za **fundamentální nitrobuňkové a nitrojaderné procesy** (CHD7, POLD1).

Kauzální varianta v některém z genů byla nalezena u 18% chlapců s izolovaným oboustranným kryptorchismem a u 41% chlapců s komplexním kryptorchismem – tedy u těch, kteří měli další změny na genitálu jako mikropenis či hypospadii. Podobný podíl chlapců s testikulární dysfunkcí byl nalezen i v jiných sestavách.^(9,10)

Výsledky této velké studie provedené v terciárním centru⁽¹²⁾ jasně ukazují, že hypogonadismus a genetické odchylky ve funkci osy hypotalamus–hypofýza–gonády jsou u chlapců s oboustrannou retencí varlat časté a že endokrinní a genetické vyšetření s cílem určit vhodnou terapii by se mělo stát běžným klinickým postupem. V tomto případě by **komplexní vyšetření chlapce mělo proběhnout dříve, než se rozhodne o prvotní léčbě**. Ideální je provést ho **v období minipuberty (do 6 měsíců věku)**, která je provázána spontánní reaktivací hypotalamo-pituito-gonadální osy.⁽¹³⁾ Pokud se to nezdaří, bude k objasnění funkce této osy a funkce varlat třeba provést stimulační testy. Poté by mělo následovat soustavné sledování po celé dětství i dospívání. Konsenzus, jak přesně postupovat, zatím neexistuje. Autoři z Glasgow přinášejí vlastní doporučení (tab. 2).⁽¹²⁾

Tab. 2: Návrh na vyšetření a sledování chlapců s oboustrannou poruchou sestupu varlat. Upraveno dle⁽¹²⁾

První vyšetření ve věku < 12 měsíců

- Posoudit další vrozené anomálie
- DNA na chromozomální mikroarray a molekulárně-genetické vyšetření
- Pokud vyšetření proběhne v období minipuberty:
 - bazální testosteron, AMH, inhibin B, FSH, LH
- Pokud vyšetření proběhne později (po skončení minipuberty):
 - prodloužený hCG stimulační test
 - AMH/inhibin B
 - GnRH stimulační test
- Uvážit psychologické vyšetření

Další sledování v dětství (1–10 let)

- Kontroly klinickým týmem ve 2 a 5 letech věku
- Posoudit, zda jsou k dispozici nové genetické testy k přehodnocení etiologie
- Uvážit potřebnost psychologické podpory

Další sledování v adolescenci (po 10 letech věku)

- Pravidelné sledování vývoje stadií puberty od 10 let věku
- AMH / inhibin B, steroidní profil, FSH, LH
- Posoudit, zda jsou k dispozici nové genetické testy k přehodnocení etiologie
- Posoudit potřebnost dlouhodobé multidisciplinární péče

Oboustranná retence varlat se tedy začíná řadit mezi **klíčové endokrinní příznaky**, které mohou poukázat na závažný komplexní zdravotní problém s genetickým kontextem a který vyžaduje kvalifikované posouzení nejlépe ještě v prvním půlroce života. Hypogonadotropní hypogonadismus může být součástí **vrozeného panhypopituitarismu**, který, pokud je nepoznan a neléčen, může v důsledku současné poruchy somatotropní a adrenokortikotropní způsobit závažnou až život ohrožující hypoglykémii. K tomu může dojít paradoxně i iatrogeně – v důsledku lačnění právě před plánovanou orchidopexií.

Je čas již opustit letitý bonmot: „Dvě svíčky na dortu, dvě kuličky ve skrotu.“ Tento mechanistický pohled na varlata skutečně neodráží komplexní etiopatogenezi testikulární retence, která je tak významná pro další prognózu chlapce z hlediska dospívání a fertility. |

LITERATURA

1. **Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, et al.** Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr* 2007; 96(5): 611–616 .
2. **Virtanen HE, Toppari J.** Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Hum Reprod Update* 2008; 14(1): 49–58.
3. **Bergbrant S, Omling E, Björk J, Hagander L.** Cryptorchidism in Sweden: a nationwide study of prevalence, operative management, and complications. *J Pediatr* 2018; 194: 197–203.e6.
4. **Hutson JM, Balic A, Nation T, Southwell B.** Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg* 2010; 19(3): 215–224.
5. **Rey RA, Grinspon RP.** Anti-Müllerian hormone, testicular descent and cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 15: 1361032. doi: 10.3389/fendo.2024.1361032
6. **Rey RA.** Cryptorchidism is frequently associated with testicular dysfunction. *J Endocr Soc* 2024; 8(4): bvae025.
7. **Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, et al.** Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol* 2014; 192(2): 337–345.
8. **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* 2016; 12(6): 335–343.
9. **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.e1–238.e6.
10. **Grinspon RP, Gottlieb S, Bedecarras P, Rey RA.** Anti-Müllerian hormone and testicular function in prepubertal boys with cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9182: 181–114.
11. **Lambert AS, Bougnères P.** Growth and descent of the testes in infants with hypogonadotropic hypogonadism receiving subcutaneous gonadotropin infusion. *Int J Pediatr Endocrinol* 2016; 2016: 13.
12. **Lucas-Herald AK, Alkanhal KI, Caney E, et al.** Gonadal function in boys with bilateral undescended testes. *J Endocr Soc* 2024; 8(2): bvad153.
13. **Rohayem J, Alexander EC, Heger S, et al.** Mini-puberty, physiological and disordered: consequences, and potential for therapeutic replacement. *Endocr Rev* 2024; 45(4): 460–492.