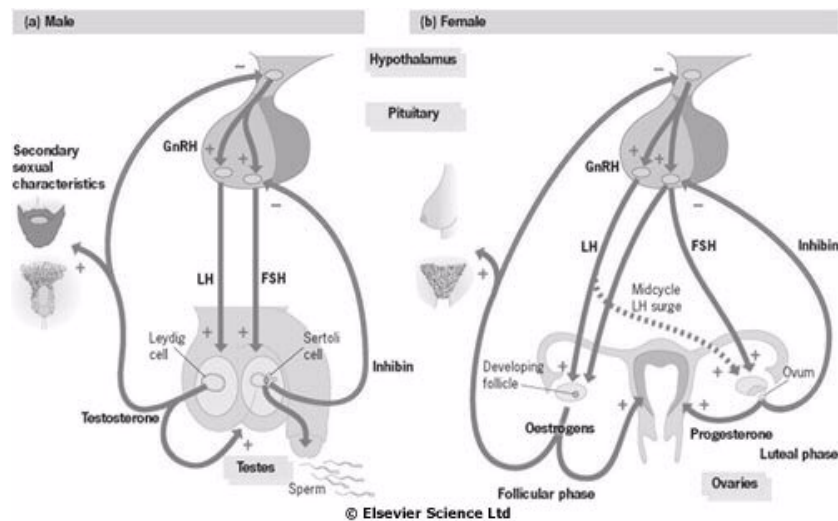


# Reprodukce.

13. 4. 2005

## Embryologie

- Společný vývoj obou pohlaví do 8. týdne gestace.
- V přítomnosti chromozomu Y se rozvíjejí varlata a potlačuje se potenciální růst vaječníků.
- V nepřítomnosti chromozomu Y se vyvíjejí vaječník a další struktury formující vejcovody, dělohu a horní část pochvy.
- Produkce Müllerského inhibičního faktoru z časných „varlat“ vede k atrofii Müllerského ductu, zatímco pod vlivem testosteronu a dihydrotestosteronu se Wolffův vývod diferencuje do epididymis, vas deferens, semenných váčků a prostaty.
- Androgeny indukují transformaci perinea při tvorbě penisu, penilní části uretry a skrota. Pod vlivem androgenů sestupují varlata do skrota. Při narození je testikulární objem 0,5-1 ml.



Hypotalamo-hypofyzárně- gonadální osy u muže a ženy.  
Zeleně značené negativní zpětné vazby

## Hypotalamicko hypofyzárně testikulární osa

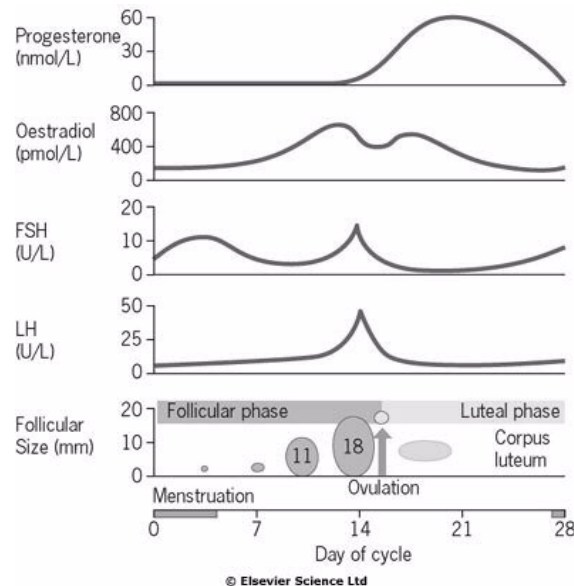
- GnRH (LHRH) jsou pulzně uvolňovány z hypothalamu a stimulují uvolnění LH a FSH z ahenohypofýzy.
- LH stimuluje tvorbu testosteronu v Leydigových buňkách varlat.
- Testosteronová produkce vede systémově k tvorbě mužských sekundárních pohlavních znaků, anabolizmu a udržení libida.
- Lokálně napomáhá spermatogeneze.
- Testosteron cirkuluje ve vazbě na sex hormone-binding globulin (SHBG).
- Negativně zpětnovazebně tlumí produkci GnRH.
- FSH stimuluje Sertoliho buňky v seminiferních kanálcích k produkci zralého spermatu a inhibinů A a B.
- Inhibiny snižuje sekreci FSH.
- Sekundární sexuální charakteristiky, k jejichž rozvoji je potřebný testosteron, jsou: růst publického, axilárního ochlupení a vousů, růst vnějších genitálií, hlasivek, ovlivnění sekrece mazu, svalový růst a posléze tvorba frontální alopecie.

## Hypotalamicko-hypofyzárně-gonadální osa u ženy

- U dospělé ženy se ustavuje menstruační cyklus cca 28 dní, pod vlivem hypothalamického GnRH.
- Pulzní sekrece GnRH (2 hodinové intervaly) stimuluje uvolnění hypofyzárních LH a FSH.
- LH stimuluje produkci ovariálních androgenů ovariálními theka buňkami.
- FSH stimuluje rozvoj folikulů a aktivitu aromatázy (aromatáza konvertuje ovariální androgeny na estrogeny) v ovariálních granulózních buňkách.
- FSH také stimuluje uvolnění inhibinu z ovariálních stromálních buněk
- Inhibin inhibuje uvolnění FSH.
- Dominantní folikuly jsou vybrány 8.-10. den cyklu pro vývoj ve zralý Graafův folikul.

## Hypotalamicko-hypofyzárně-gonadální osa u ženy

- Estrogeny uskutečňují v adenohipofýze dvojí zpětnovazebnou akci:
- Zpočátku inhibují sekreci gonadotropinu (negativní zpětnovazebný okruh)
- Později vysoké hladiny zvyšují sekreci GnRH a zvyšují citlivost LH na GnRH (pozitivní zpětná vazba), což vede k náhému nárůstu LH i prostřed cyklu, který indukuje ovulaci ze zralého folikulu.
- Folikul se potom diferencuje do corpus luteum, které sekretuje jak progesteron, tak estradiol v druhé polovině cyklu (luteální fáze).
- Estrogeny napřed a progesteron později způsobují proliferaci endometria jako přípravu na případnou implantaci: pokud k ní nedojde, dojde k regresi corpus luteum, klesá sekrece progesteronu a inhibinu, endometrium se odloučí (menstruace) a narůstá sekrece GnRH a FSH.
- Dojde-li k implantaci a počátku těhotenství, corpus luteum produkuje lidský choriový gonadotropin (HCG), který udrží funkci corpus luteum do 10.-12. týdne gestace. Během této doby vznikající placenta dozrává do schopnosti dostatečné produkce estrogenů a progesteronu pro vlastní funkci.

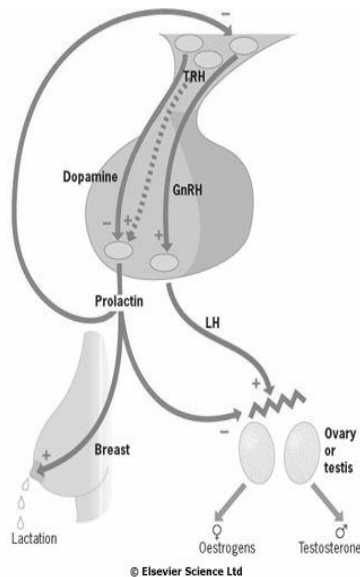


Hormonální a folikulární změny během normálního menstruačního cyklu.

## Hypotalamicko-hypofyzárně-gonadální osa u ženy

Estrogeny indukují také ženské sekundární charakteristiky:

- Rozvoj prsou a prsních bradavek
- Růst vaginální a vulvární oblasti
- Růst pubického ochlupení
- Růst a zrání dělohy a vejcovodů
- Cirkulují ve vazbě na SHBG.



ízení sekrece prolaktinu.

## Prolaktinová sekrece za fyziologických podmínek

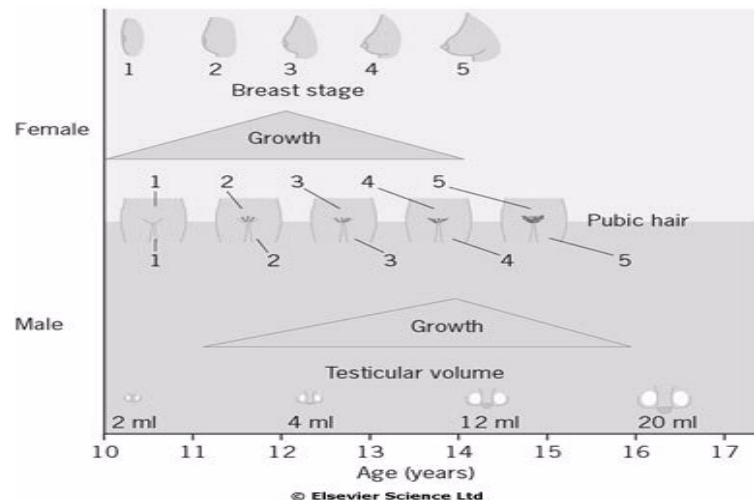
- Prolaktin je pod vlivem tonické inhibice dopaminem, částečně tlumen i TRH).
- Prolaktin stimuluje sekreci mléka a redukuje aktivitu ovárií.
- Snižuje pulzabilitu GnRH
- Částečně blokuje působení LH na ovária a testes, což může vést k hypogonadismu.

## Puberta

- Mechanismy iniciující pubertu nejsou zcela jasné. Musí dojít k centrálnímu odblokování inhibice GnRH .
- LH a FSH jsou u prepubertálního dítěte nízké.
- V časně pubertě FSH narůstá, především v nočních pulzech; následuje nárůst LH s následným zvýšením hladin testosteronu nebo estrogenů.
- **U chlapců** začínají pubertální změny ve věku 10-14 let a jsou dokončeny mezi 15 a 17 lety.
- Nejvyšší rychlost růstu mezi 12-17 lety během pozdní fáze vývoje varlat.
- Plně funkční spermatogeneza.

## Puberta

- **U dívek** začíná puberta asi o rok dříve. Rozvoj prsou začíná mezi 9.-13. rokem pokračuje do 12 - 18 let.
- Pubické ochlupení vzniká mezi 9.-14. rokem a je dokončeno mezi 12.-16. rokem.
- **Menarche** nastupuje relativně pozdě (11-15 let)
- Největší rychlost růstu 10-13 let
- Růst dokončen dřív než u chlapců.



**Věk a puberta.**  
Čísla 2-5 znamenají stádia rozvoje

## Pubertas praecox

- Rozvoj sekundárních pohlavních znaků nebo menarché u dívek pod 9 let věku.
- **Všechny případy patří do rukou dětského endokrinologa.**
- *Idiopatická p. p.* u chlapců velmi vzácná.
- *Cerebrální.* Hypotalamické nemoci, zejména tumory.
- *McCune-Albright syndrom.* U dívek, souvislý s polyostotickou fibrózní dysplazií a kožní pigmentací (café-au-lait).
- *Předčasná thelarche.* Časná rozvoj prsou, někdy přechodný, ve věku 2-4 years. Může regresovat nebo persistovat až do puberty. K vývoji folikulů nedochází.
- *Předčasná adrenarche.* Časný rozvoj pubického ochlupení bez jiných změn, po 5 letech věků, častěji u dívek.

## Opožděná puberta

- Více než 95% dětí má příznaky puberty ve věku 14 let.
- S vyšetřením se začíná v 15 letech
- Konstituční opožděnost: stav puberty, kostní věk a výška jsou v souladu. Pozitivní rodinná anamnéza u chlapců, u dívek zřídka.

## Menopauza

- Ukončení periodicity u žen ve věku 45-55 let.
- Koncem 40. let věku ženy začínají stoupat hladiny FSH, později LH jako důsledek poklesu dodávky folikulů.
- Pokles hladiny estrogenů. Nepravidelné cykly, amenorhea nebo menorhagie.
- Menopauzální hormonální profil:
- Nízké hladiny estradiolu
- Vysoce zvýšené hladiny LH a FSH.
- Předčasná menopauza.

## Předčasná menopauza

- Před 40 lety věku
- Selhání funkce ovárií autoimunní nebo neznámé etiologie

## Stárnoucí muž

- Progresivní ztráta sexuální funkce s redukcí ranních erekcí a frekvence pohlavních styků.
- Věk je velmi individuální, vyvíjí se profil:
- Snižuje se celkový testikulární objem
- Klesá SHBG
- Gonadotropiny postupně rostou.

**Table 18.11**  
**Tests of gonadal function**

Test	Uses/comments
<b>Male</b>	
Basal testosterone	Normal levels exclude hypogonadism
Sperm count	Normal count excludes deficiency Motility and abnormal sperm forms should be noted
<b>Female</b>	
Basal estradiol	Normal levels exclude hypogonadism
Luteal phase progesterone (days 18–24 of cycle)	If >30 nmol/L, suggests ovulation
Ultrasound of ovaries	To confirm ovulation
<b>Both sexes</b>	
Basal LH/FSH	Demonstrates state of feedback system for hormone production (LH) and germ cell production (FSH)
HCG test (testosterone or estradiol measured)	Response shows potential of ovary or testis; failure demonstrates primary gonadal problem
Clomifene test (LH and FSH measured)	Tests hypothalamic negative feedback system; clomifene is oestrogen antagonist
Post-coital test	Demonstrates state of sperm and sperm–mucus interaction
LHRH test (now rarely used)	Shows adequacy (or otherwise) of LH and FSH stores in pituitary

## Hypogonadismu u mužů

- **Kryptorchismus.** Do 5 let musejí varlata sestoupit do šourku. Potom se germinativní epitel dostává do rostoucího rizika: v pubertě jsou nesestouplá varlata spojena se subfertilitou. Intraabdominální varlata mají zvýšené riziko malignizace.
- **Klinefelterův syndrom** (dysgeneze seminiferního tubulu) je chromosomální onemocnění (47XXY), které postihuje 1/1000 mužů a zahrnuje dysgenezi seminiferních tubulů a ztrátu Leydigových buněk. Infertilita, někdy mentální retardace.

## Hypogonadismus u mužů

- **Kallmannův syndrom:** izolovaný deficit GnRH. Často spjat se snížením nebo vymizením čichu (anosmia), někdy jsou společně přítomny další abnormality kostní (rozštěpy patra), renální a cerebrální (např. barvoslepost). Často familiární výskyt, vazba na chromosom X. Fertilita může být zachována.
- **Oligospermie nebo azospermie** může vznikat v důsledku deficitu androgenů. Častěji se rozvíjí jako následek primární insuficience varlat.
- Azospermie s normální velikostí varlat a s nízkými hladinami FSH ukazují na blokádu vas deferens.

## Gynekomastie

- Je rozvoj prsní žlázy u muže.
- *Pubertální gynekomastie* se objevuje až u 50% normálních chlapců, obvykle asymetrická. Spontánně mizí za 6-18 měsíců.
- Příčinou patrně relativní nadbytek estrogenů.

## Gynekomastie

- *U starších mužů* je vždy důvodem k pozornému vyšetření k vyloučení závažných nemocí, jako je bronchiální karcinom a testikulární tumory (např tumor z Leydigových buněk).
- Častý je vliv léků (digoxin a spironolactone)
- Vážná insuficience jater

## Hypogonadismus u žen

- Snížená funkce ovárií vede k nedostatku estrogenů a k poruchám menstruačního cyklu. Symptomy závisejí na věku:
- Před začátkem puberty vzniká primární amenorhea, případně s opožděnou pubertou
- Po pubertě se rozvíjí sekundární amenorhea a hypogonadism.
- **Deficit estrogenů**
- **Amenorrhoea**
- Nepřítomnost period
- Zřetelně nepravidelné řídké periody

## Hypogonadismus u žen

- **Polycystický ovariální syndrom** je nejčastější příčinou oligomenorhey a amenorhey v klinické praxi a je vždy posuzován v kontextu menstruačního cyklu.
- **Amenorrhoea při nízké váze**
- Pro pravidelnou menstruaci je potřebná minimální hmotnost organismu. Anorexia nervosa s extrémně nízkou váhou je biochemicky neodlišitelná od deficitu gonadotropinů. Podobné problémy se objevují u žen s intenzivním fyzickým tréninkem a u tanečnic.

## Hypogonadismus u žen

- **Hypothalamická amenorrhea** = amenorrhea s nízkou hladinou estrogenů a gonadotropinů při nepřítomnosti organivckého postižení hypotalamu, ztráty hmotnosti nebo excesivního cvičení.
- **Hypothyreoidismus** Oligomenorhea a amenorrhea jsou častými nálezy u mladých závažně hypothyreoidních žen.
- **Jiné**
- Těhotenství
- Abnormality genitálního traktu
- Těžké nemoci

Table 18.17  
Amenorrhoea – differential diagnosis and investigation

Diagnosis	Biochemical markers	Secondary tests
<b>Polycystic ovarian syndrome*</b>	Normal/slightly high testosterone Normal/high LH Normal FSH Normal/high prolactin Variable estradiol	Serum androgens SHBG Ultrasound of ovary Progesterone challenge
<b>Ovarian failure</b>		
Ovarian dysgenesis*	High FSH	Repeat FSH
Premature ovarian failure*	High LH	Karyotype
Steroid biosynthetic defect* (Oophorectomy) (Chemotherapy)	Low estradiol Normal prolactin	Ultrasound of ovary/uterus Laparoscopy/biopsy of ovary HCG stimulation
Resistant ovary syndrome		
<b>Gonadotrophin failure (see also hypothalamic causes below)</b>		
Hypothalamic-pituitary disease*	Low LH	Pituitary MRI if diagnosis unclear
Kallman's syndrome*	Low FSH	Clomifene test
Anorexia*	Low estradiol	Possibly LHRH test
Weight loss*	Normal/low prolactin	Serum thyroxine
General illness*		
<b>Possible hypothalamic causes</b>		
Hypothalamic amenorrhoea*	Variable LH	Serum thyroxine
Weight gain/loss*	Variable FSH	Serum testosterone, SHBG
Exercise-induced amenorrhoea	Normal prolactin	
Post-pill amenorrhoea	Low/normal estradiol	Pituitary MRI unless diagnosis clear

Table 18.18  
Disorders of sexual differentiation

Condition	Chromosomes	Gonads	Phenotype	Remarks
Turner's syndrome	45X	Streak	Female	Often morphological features (e.g. short stature, web neck, coarctation of aorta)
Gonadal dysgenesis	46XY	Streak or minimal testes*	Immature female	
Congenital adrenal hyperplasia	46XX	Ovary	Female with variable virilization	Obvious androgen excess
Virilizing tumour	46XX	Ovary	Female with variable virilization	Obvious androgen excess
True hermaphroditism	46XX/XY or mosaic	Testis and ovary	Male or ambiguous	
Klinefelter's syndrome	47XXY	Small testes	Male, often with gynaecomastia	Many are hypogonadal
Testicular feminization	46XY	Testes*	Ambiguous or infantile female	Androgen receptor defective
Testicular synthetic defects	46XY	Testes*	Cryptorchid, ambiguous	
5 $\alpha$ -Reductase deficiency	46XY	Testes	Cryptorchid, ambiguous	Impaired conversion of testosterone to dihydrotestosterone
Anorchia	46XY	Absent	Immature female	

\*Gonadectomy advised because of high risk of malignancy

## Adrenální insuficience

- Klinická manifestace výsledkem neadekvátní sekrece glukokortikoidů, mineralkortikoidů nebo obojího
- Nadprodukce androgenů v závislosti na místě blokády → změny na zevním genitálu (pseudohermafroditismus)
- **Deficit kortizolu**
- Hypoglykémie, nezvládnutí stresu, vazomotorický kolaps, hyperpigmentace, apnoické pauzy, hypoglykemické křeče, svalová slabost, únavnost
- **Deficit aldosteronu**
- Zvracení, hyponatremie, ztráty Na močí, hyperkalémie, acidóza, neprospívání, deplece objemu cirkulující tekutiny, hypotenze, dehydratace, šok, průjem, svalová slabost

## Adrenální insuficience-enzymatické defekty

- **Enzymatické defekty**
- deficit 21-hydroxylázy
- deficit 11-beta hydroxylázy
- deficit 17-hydroxylázy

Kongenitální hyperplázie nadledvinek (Congenital adrenal hyperplasia = CAH) (Adrenogenitální syndrom)

- AR dědičnost, 1:14 500 (Evropa 1:5 500 – 17 000)
- 95% - deficit 21-hydroxylázy
- 4% - deficit 11b-hydroxylázy
- 1% - další enzymatické defekty
- Součást novorozeneckého screeningu (suchá kapka krve z paty) – národní studie

## DEFICIT 21 HYDROXYLÁZY (6p)

- Kongenitální hyperplázie nadledvinek
- = virilizující steroidní enzymopatie, převaha androgenů
- 3/4 pacientů: ↓ tvorba kortizolu i aldosteronu ® ohrožení na životě **solnou poruchou**
- 1/4 pacientů: virilizující forma CAH bez solné poruchy
- Praderova klasifikace virilizace genitálu u děvčat s CAH do 5 stupňů
- kortizol ® stimulace ACTH → nadprodukce androgenů
- + hyperplázie kůry nadledvin
- 1. *Klasická forma*
- 2. *Neklasická forma*: v novorozeneckém věku není virilizace genitálu, později nadprodukce androgenů → pubertas praecox, hirsutismus, akné



## DEFICIT 21 HYDROXYLÁZY (6p)

- Klinické příznaky CAH:
- Ženský pseudohermafroditismus – při narození
- předčasná heterosexuální pseudopuberta – při neléčení
- U chlapců – zvětšený penis a hyperpigmentace skráta – při narození
- předčasná isosexuální puberta – při neléčení
- Kostní věk předbývá chronologický, předčasný uzávěr růstových štěrbin → malý vzrůst
- Solná porucha – 2.- 5. týden po narození zvracení průjem, dehydratace, šok
- Laboratorní nálezy:
- Sérum: Na↓, Cl↓, K↑, renin↑, kortizol↓, ↑ 17-OHP (hydroxyprogesteron), hypoglykémie 4.-5. den života
- Moč: 17-KS↑, pregnantriol↑ při deficitu 11b-hydroxylázy ↑ DOC (11-doexykortizol v séru)
- Vyšetření karyotypu: 46 XX a 46 XY
- Prenatální diagnostika – choriové klky, amniální tekutina, analýza DNA, 17-OHP, karyotyp

**Včasná diagnostika !**

## DEFICIT 11b HYDROXYLÁZY (8q22)

- Maskulinizace genitálu v novorozeneckém věku u dívek, někdy solná porucha, zřídka hypertenze
- ↑ 11 – DOC (doexykortikosteron )
- Retence Na hypervolémie → arteriální hypertenze s hypokalémií (?)
- Terapie:
- Dexamethason matce = prenatální léčba
- Hydrocortizon (5 – 7,5 mg/den)
- Fludrocortizon (6,05 – 6,1 mg/den) (cyproteroaacetát – antiandrogen)
- Chirurgická úprava dívčího genitálu mezi 1. – 2. rokem
- U neléčených stavů pokračuje virilizace !
- Při akutní solné krizi:
- Solné roztoky + hydrokortizon + decorton (ob den)
- NaCl ke stravě + NaHCO<sub>3</sub> (1 : 1) 1-2 g/den
- *Prognóza:* při včasné léčbě dobrá, normální vývoj i fertilita