

PATOFYZIOLOGIE REPRODUKČNÍHO SYSTÉMU

Martina Šalomová

Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Základními poruchami reprodukčního systému jsou neplodnost a poruchy ženského, resp. mužského fenotypu.

Pohlavní hormony

Estrogeny

- **estron (E1), estradiol (E2), estriol (E3)**

- steroidní povaha (prekurzory – androstendion, testosteron)

- zdroj: - ovarium, placenta, testes

- v případě estronu tuková tkáň (u žen v postmenopauzálním období je estron hlavním estrogenem)

- exogenní estroxy, fytoestrogeny, endokrinně aktivní nádory

Estrogeny jsou feminizující hormony. Jejich denní produkce a hladiny v plazmě kolísají v závislosti na ovariálním cyklu.

Hlavním estrogenem ve fertilním období ženy je estradiol. Jeho **zdrojem** jsou buňky *theca interna* a granulózy dozrávajících folikulů (+corpus luteum). Jeho sekrece je řízena gonadotropními hormony adenohipofýzy (FSH, LH).

Účinky estrogenů:

- vývoj a růst reprodukčních orgánů

- zvýšení průtoku krve a obsahu vody v pohlavních orgánech

- zmnožení dendritů, ovlivnění nálady

- neuroprotektivní účinky, zpomalení progresu Alzheimerovy nemoci

- zvýšení produkce NO a prostacyklinu → krátkodobá vazodilatace

- ↓ cholesterol, vazodilatace lokálním zvýšením tvorby NO → ↓ riziko IM

- zvýšení srážlivosti krve (vysoké dávky → ↑ riziko trombózy)

- mírná retence solí a vody, ↑ produkce angiotenzinogenu

- stimulace osteoblastů, inhibice osteoklastů – brání osteoporóze, urychlují růst, avšak stimulují uzavírání epifýz

- ↓ erytropoetinu

Eliminace estrogenů: konjugace v játrech, vyloučení močí, méně do žluče (enterohepatální oběh)

Gestageny

- **progesteron**

- steroidní povaha (prekurzorem je pregnenolon)

Zdrojem progesteronu jsou buňky žlutého tělíska, v případě těhotenství placenta.

Účinky progesteronu:

- hlavní hormon těhotenství – zajišťuje podmínky pro vyvíjející se plod

- progestační změny v endometriu
- ↑ viskozity hlenu v děložním hrdle, ↓ kontraktility dělohy (progesteronová blokáda myometria)
- antiestrogenní účinek na myometrium → ↓ dráždivosti a citlivosti na oxytocin
- termogenní účinek (↑ tělesné teploty)
- inhibice LH a FSH → blokáda ovulace v těhotenství
- stimulace hypertrofie v prsní žláze

Eliminace progesteronu: v játrech na pregnandiol → konjugace → vyloučení močí

Androgeny

- **testosteron, dihydrotestosteron**, dehydroepiandrosteron, androstendion
- steroidní povaha

Zdroj androgenů:

- muži – do puberty kůra nadledvin, pak zejména testes
- ženy – 60 % kůra nadledvin, 40 % ovaria (androstendion, méně testosteron → metabolizace na estrogeny)
- exogenní původ (anabolika), nádory

Účinky androgenů:

- maskulinizující hormony, vývoj mužského genitálu u plodu
- růst pohlavních orgánů, kostry, kosterních svalů v pubertě
- anabolické účinky, rozvoj mužského fenotypu
- nezbytné pro spermatogenezi
- ↑ erytropoetinu

Metabolismus testosteronu: → C17-ketosteroidy (androsteron, etiocholanolon) → moč nebo přeměna na estrogeny

Adrenogenitální syndrom = nadměrná sekrece nadledvinových androgenů

- při nedostatku kortizolu stoupá sekrece ACTH, který stimuluje sekreci nadledvinových androgenů

Nesteroidní pohlavní hormony

relaxin – produkován ovarii v těhotenství – uvolnění symfýzy

inhibin – ovaria i testes – inhibice sekrece FSH

Regulace sekrece pohlavních hormonů

Sekrece estrogenů a androgenů je stimulována pomocí folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH) z hypofýzy:

Gonadoliberin (hypotalamus) → LH, FSH (adenohypofýza) → pohlavní hormony (gonády)

FSH

- účinky:
 - stimulace růstu a vyzrávání primordiálních folikulů v ovariu
 - indukce aromatázové aktivity - ↑ tvorba estradiolu

- indukce receptorů pro LH na buňkách granulózy folikulů → luteinizace
- funguje jako tropin Sertoliho buněk → spermiogeneze
- regulace:
 - stimulace gonadotropinem z hypotalamu
 - inhibice inhibinem
 - sekrece gonadoliberinu je inhibována prolaktinem (viz též patofyziologie adeno hypofýzy – syndrom galaktorea-amenorea)

LH

- účinky:
 - funguje jako tropin Leydigových buněk - ↑ testosteron → ↓ LH
 - v ovariu stimulace sekrece androstendionu a testosteronu buňkami theca interna,
 - indukce sekrece progesteronu
- regulace:
 - stimulace gonadoliberinem z hypotalamu
 - inhibice estradiolem, progesteronem, testosteronem, dihydrotestosteronem
 - zprostředkovaně inhibován prolaktinem (prolaktin inhibuje gonadoliberin)

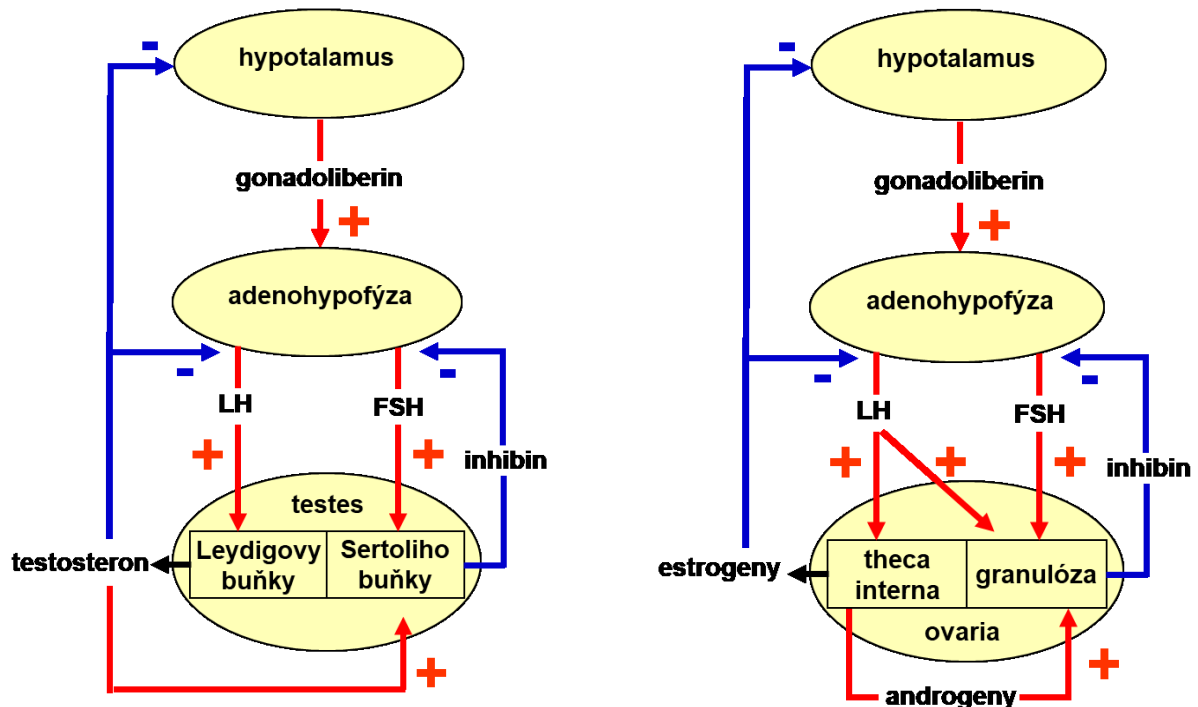


Schéma regulace sekrece pohlavních hormonů gonádami u muže (vlevo) a ženy (vpravo)

Nedostatečné působení pohlavních hormonů

Stav snížené sekrece pohlavních hormonů nazýváme hypogonadismem. Může být způsoben poruchou gonád (primární porucha v ose hypotalamus – adeno hypofýza – periferní žláza), poruchou adeno hypofýzy, tj. sekrece LH a FSH (sekundární porucha) nebo hypotalamu, tj. sekrece gonadoliberinu (terciární porucha). V případě sekundární a terciární poruchy je hladina gonadotropních hormonů nízká, což vede k nedostatečné stimulaci sekrece pohlavních hormonů gonádami. Hovoříme o hypogonadotropním hypogonadismu. V případě primární poruchy vede nedostatek pohlavních hormonů prostřednictvím negativní zpětné

vazby k vzestupu produkce gonadotropinů a tento stav označujeme jako hypergonadotropní hypogonadismus. Vyšetření hladiny gonadotropinů u hypogonadismu proto pomůže k lokalizaci poruchy. Tedy:

Hypogonadotropní hypogonadismus

- ↓ pohlavní hormony, ↓ gonadotropiny FSH a LH, gonadoliberin ↓ nebo ↑
- příčiny: poruchy hypotalamu, hypopituitarismus, prolaktinom

Hypergonadotropní hypogonadismus

- ↓ pohlavní hormony, ↑ gonadotropiny FSH a LH
- primární porucha gonád – chybění, porucha nebo poškození ovarií nebo testes

Projevy hypogonadismu se liší podle ontogenetického stadia (věku) jedince, ve kterém vznikl nebo v němž přetrvává. Proto mohou nastat následující situace:

Nedostatek androgenů u muže

- a) embryonálně → ženský fenotyp (mužský pseudohermafroditismus, příp. syndrom testikulární feminizace), neplodnost – působení androgenů vede k vývoji mužského genitálu, v nepřítomnosti androgenů (nebo při necitlivosti k androgenům) se automaticky vyvíjí genitál ženský.
- b) v dětství → puberta nenastává nebo je opožděná, eunuchoidní habitus (nevyvíjí se sekundární pohlavní znaky, později se uzavírají růstové štěrby kostí, což vede k vyššímu vzrůstu, slabší muskulatura pro absenci anabolického účinku androgenů), neplodnost
- c) v dospělosti → neplodnost, jen pomalá regrese sekundárních pohlavních znaků, patologický spermogram

Z uvedeného vyplývají rozdílné následky kastrace před a po pubertě. Kastrace před pubertou má dopad na vývoj celkového habitu i sexuálního chování. V případě kastrace po pubertě jsou habitus i chování již vyvinuty a dochází jen k pozvolné a částečné regresi.

Nedostatek estrogenů u ženy

- a) embryonálně → neplodnost, normální ženský dětský habitus
- b) v dětství → puberta nenastává nebo je opožděná, nedostatečný vývin dospělého ženského fenotypu, primární amenorea, neplodnost
- c) v dospělosti → neplodnost, sekundární oligomenorea až amenorea, anovulační ovariální cyklus, osteoporóza

Nadměrná sekrece/působení pohlavních hormonů

Také nadměrná sekrece pohlavních hormonů může pocházet z gonád, nebo z endokrinně aktivních nádorů. Androgeny mohou pocházet z nadledvin. Příčinou vysoké hladiny pohlavních hormonů může být i jejich exogenní původ (obdobné účinky vyvolají i analoga pohlavních hormonů – různá anabolika, fytoestrogeny...). Příčinou hypersekrece pohlavních hormonů gonádami může být nadprodukce gonadoliberinu hypotalamem (terciární porucha), gonadotropinů adenohipofýzou (sekundární porucha) nebo přímo gonádami (primární porucha, např. jejich nádor). V případě terciární a sekundární poruchy bude hladina gonadotropinů rovněž vysoká. V případě primární hyperfunkční poruchy gonád nebo jiného původu pohlavních hormonů (ektopická sekrece, exogenní původ) bude hladina gonadotropinů nízká díky negativní zpětné vazbě.

Nadbytek pohlavních hormonů má různé následky podle vývojového období, v němž působí. Kromě toho může jít o nadbytek pohlavních hormonů odpovídajícího nebo opačného pohlaví.

Nadbytek androgenů u muže

- a) embryonálně → normální vývoj
- b) v dětství → pubertas/pseudopubertas praecox isosexualis, porucha až chybění spermatogeneze
- c) v dospělosti → snížená plodnost, anabolický efekt

Nadbytek estrogenů u muže

- a) embryonálně → gynekomastie (= zvětšení prsní žlázy)
- b) v dětství → gynekomastie, ženský habitus, snížená plodnost až neplodnost
- c) v dospělosti → gynekomastie, ženský habitus, snížená plodnost až neplodnost

Nadbytek androgenů u ženy

- a) embryonálně → virilizace až ženský pseudohermafroditismus, neplodnost
- b) v dětství → virilizace, primární amenorea, neplodnost
- c) v dospělosti → hirsutismus až virilizace, sekundární oligomenorea až amenorea

Nadbytek estrogenů u ženy

- a) embryonálně → normální vývoj
- b) v dětství → pubertas/pseudopubertas praecox isosexualis, nedozrání primordiálních folikulů, neplodnost
- c) v dospělosti → hyperplazie endometria, menoragie, metroragie, snížení plodnosti, riziko karcinomu endometria a prsu, riziko trombózy, retence vody

Poruchy puberty

Předčasná puberta = před 9. rokem věku

Pubertas praecox

- předčasné vyplavování gonadotropinů, nejčastěji v důsledku poruchy hypotalamu
- imituje normální pubertu včetně aktivace funkce gonád a případného navození fertility

Pseudopubertas praecox

- předčasný vývoj sekundárních pohlavních znaků bez gametogeneze vlivem androgenů u chlapců a estrogenů u dívek
- sekrece hormonů nezávislá na činnosti adenohipofýzy, zdrojem hormonů bývají nádory, gonády nejsou předčasně aktivovány gonadotropiny

Předčasné telarche = předčasný vývoj prsu u dívek

Opožděná nebo chybějící puberta

- u chlapců = eunuchoidismus (viz výše)
- u děvčat → primární amenorea

Patofyziologie ženského reprodukčního systému

Ženský reprodukční systém je řízen přes osu hypotalamus-hypofýza-ovaria, v době těhotenství fetus-placenta. Neplodnost a poruchy reprodukčních funkcí ženy jsou často

v důsledku nerovnováhy mezi pohlavními hormony. Příčinami neplodnosti mohou být poruchy ovariálního cyklu, anatomické poruchy v malé pánvi, vejcovodech nebo v děloze, či jiná onemocnění (např. hyper/hypofunkce štítné žlázy).

Poruchy ovariálního cyklu

Obecné příčiny: vývojové vady (ageneze ovarií), poškození ovarií, obezita, nedostatečná výživa, dlouhodobě nadměrná fyzická aktivita s poklesem obsahu tělesného tuku (sportovkyně), hormonální nerovnováha

Anovulační cyklus = nedochází k ovulaci → neplodnost

- nevzniká plnohodnotné žluté tělísko, nedostatek progesteronu
- menstruační krvácení pravidelné
- běžné po menarche a před menopauzou
- mechanismus: nedostatečný vzestup LH před ovulací

Syndrom polycystických ovarií

- způsobuje chronickou anovulaci, riziko nádoru
- stálý nadbytek estrogenů a androgenů („trvalý estrus“) → hyperplazie endometria, hirsutismus, narušení zrání primordiálních folikulů → cystické útvary
- zvýšený poměr LH/FSH
- doprovázen metroragií (krvácení mimo menstruaci)

Ovariální hyperstimulační syndrom

- iatrogenní porucha při léčbě neplodnosti (hormonální indukce ovulace) → dysregulace
- zvětšení ovarií (edém, cysty)

Poruchy menstruace

Fyziologický průběh menstruace je označován jako eumenorea.

Amenorea = nepřítomnost menstruačního krvácení

- fyziologicky do puberty, těhotenství, období laktace, menopauza
- **primární** = menstruační krvácení nikdy nenastalo
- **sekundární** = dříve bylo, pak ustalo
- příčiny:
 - absence ovariálního cyklu a s tím spojených hormonálních změn
 - poškození endometria (srůst = Ashermanův sy.) – záněty, opakované kyretáže
 - poruchy vaječnicků
 - porucha osy hypotalamus-hypofýza-ovaria
 - nízká tělesná hmotnost (sportovkyně, anorexie) – snad role leptinu z tukové tkáně

Oligomenorea = snížená frekvence menstruačního krvácení (intervaly delší než 31 dní)

- často jen slabé krvácení
- příčinou je snížená aktivita hormonů během ovariálního cyklu

Hypomenorea = slabé krvácení během pravidelných cyklů

Menoragie = silné a prodloužené krvácení během pravidelných cyklů

- příčina: hormonální deregulace, porucha hemostázy

Metroragie = děložní krvácení mimo menstruační období

- příčina: hormonální deregulace, nádor dělohy

Dysmenorea = bolestivá menstruace (bolest v podbřišku, křeče)

- možné příčiny: - ↑ prostaglandinu → kontrakce myometria → ischemie, laktátová acidóza
- endometrióza (kousek děložní sliznice se vyskytuje ektopicky v břišní dutině) → zánět

Premenstruační syndrom

- posledních několik dní cyklu

- emoční labilita, podrážděnost, úzkost, deprese, bolest hlavy, plynatost, napětí v prsou, otoky končetin, edémy

Patofyziologie mužského reprodukčního systému

Mužská neplodnost

- vrozená nebo získaná

- azoospermie = absence spermií v ejakulátu; oligospermie = jejich snížený počet; defekty spermií

- kryptorchismus = nesestoupení varlat

- další příčiny: zvýšená teplota, infekce, chemoterapie, záření, fytoestrogeny, alkohol, některé léky, drogy

Příčiny mužské neplodnosti:

Pretestikulární

- hormonální poruchy, případy hypogonadotropního hypogonadismu

- Kallmanův syndrom, Laurencův-Moonův-Biedelův syndrom, Fröhlichův syndrom

- poruchy pohlavních hormonů a receptorů, poruchy kůry nadledvin, poruchy štítné žlázy

Testikulární

- vývojové anomálie, chromozomální aberace

- kastrace, kryptorchismus, úrazy, infekce, protilátky proti spermiím

Posttestikulární

- obstrukce ductus deferens, retrográdní ejakulace do močového měchýře

- vývojové poruchy chámovodu, uretry, hypospadie (rozštěp močové trubice)

- impotence, nedokonalý koitus

Hypogonadismus = nedostatek testosteronu a dihydrotestosteronu → atrofie varlat, snížení spermatogeneze, snížení libida, určité změny fenotypu

(Hypogonadotropní a hypergonadotropní hypogonadismus viz výše)

Vrozené poruchy

- necitlivost cílových tkání na androgeny (mutace androgenních receptorů nebo 5 α -reduktázy)

- → mužský pseudohermafroditismus nebo syndrom testikulární feminizace (účinky estrogenů se projeví a přebijí účinky androgenů)

- hypospadie, gynecomastie (proliferace mléčné žlázy), azoospermie

Poruchy pohlavní diferenciaci

Pravý hermafroditismus = přítomnost ovarií i testes

- mozaika XX/XY, nebo translokace části Y na otcovský X
- různý fenotyp, malformace genitálu

Pseudohermafroditismus = přítomnost pouze jednoho typu gonád a jim odpovídajícího karyotypu, ale genitál opačného pohlaví

Ženský pseudohermafroditismus - 46, XX, mužský genitál

- příčiny: kongenitální virilizující adrenální hyperplazie, podávání androgenů v graviditě (8-13 týden)

Mužský pseudohermafroditismus - 46, XY, ženský genitál

- příčiny: - **Embryonální defekt varlat** → zevní i vnitřní ženský genitál (chybí testosteron i Müllerova inhibiční látka ze Sertoliho buněk → nedojde k regresi Müllerova vývodu)
- **Rezistence na androgeny** → abnormální pohlavní diferenciaci, defekt 5^α-reduktázy → z testosteronu nevzniká dihydrotestosteron, porucha receptorů
- **Syndrom testikulární feminizace** - kompletní necitlivost receptorů pro androgeny
 - testosteron normální nebo ↑
 - habitus včetně zevního genitálu ženský, vagina končí slepě, vnitřní ženský genitál není vyvinut, primární amenorea

Hirsutismus = nadměrné ochlupení mužského typu u žen

- ↑ androgenů nebo ↑ citlivost vlasových folikulů k androgenům

Virilizace = hirsutismus + zhrubnutí hlasu, zhrubnutí kůže, zvětšení klitoris, nárůst svaloviny, poruchy menstruace

Achardův-Thiersův syndrom = virilizace + hyperglykémie s glykosurií

- Cushingův syndrom s nadprodukcí androgenů

Chromosomální aberace:

Turnerův syndrom (45, X0)

- pohlaví ženské, základy ovarií, vnitřní genitál vytvořen, malý vzrůst, nevytvořeny mamy, primární amenorea, mentální retardace

Klinefelterův syndrom (47, XXY)

- eunuchoidní habitus

Superžena (47, XXX)

- snížená fertilita, fenotyp normální, mírné poruchy učení

Supermuž (47, XYY)

Gonadální dysgeneze - syndromy prenatální kastrace

- poruchy vývoje gonád v různých fázích vývoje genitálu

Čistá gonadální dysgeneze

- eunuchoidní habitus, ženský zevní i vnitřní genitál, gonády chybí

Pravý gonadismus

- eunuchoidní habitus, gonády, vnitřní genitál a mamy chybí, zevní genitál ženský

Anorchismus

- mužský genitál, eunuchoidní habitus, testes chybí

Eklampsie, preeklampsie

= EPH-gestóza, pozdní gestóza

- závažná patologie gravidity ohrožující plod i matku
- začátek kolem 20. týdne gravidity

Příznaky:

- edémy
- proteinurie
- hypertenze
- křeče

Rizika pro matku:

- maligní hypertenze
- abrupce placenty, krvácení
- cévní mozkové příhody
- renální selhání
- těžké křeče

Rizika pro plod:

- hypoxie z poruchy placenty
- zpomalení růstu
- předčasný porod, potrat

Predispozice k eklampsii:

- primigravida, multipara
- DM, hypertenze
- rodinný výskyt
- špatná výživa

Patogeneze

Nerovnováha mezi vazokonstrikcí a vazodilatací, zejm. konstrikce malých tepen vede k hypoperfusi, systémové hypertenzi. Rozvíjí se hypervolémie působením estrogenů, která se rovněž podílí na vzniku hypertenze. Dále se zvyšuje agregace trombocytů, aktivuje se koagulace. Změny jsou vyvolány placentou a po porodu se upravují.