

## Mužská neplodnost: v Evropě jsou ignorována i doporučení WHO

Infertilita je jen symptomem onemocnění. Představuje také rizikový faktor karcinomu varlat i prostaty.

V informacích o mužské neplodnosti Evropa významně zaostává za USA

**I**nfertilita je definována jako neschopnost sexuálního aktivního páru nepoužívajícího antikoncepci dosáhnout početí během jednoho roku. Příčiny jsou z 20 % izolované na straně muže, z 30 % na straně muže i ženy; problém s plodností muže je tedy celkem u 50 % neplodných párů. Muže postiženého neplodností léčíme s ohledem na jeho zdravotní stav a na perspektivu vývoje jeho zdraví v čase. Rozdíl mezi léčbou člověka a léčbou diagnózy N46 (mužská neplodnost) je nanejvýš důležitý. Léčíme muže, nikoli diagnózu. Jak vyplývá z dalších informací, infertility je jen symptomem onemocnění, které ovlivňuje celkový zdravotní stav.

V dnešním, prvním dílu článku na téma léčby neplodného muže se zaměříme na přístup k mužské infertility a na její chybné podceňování a také na její etiologii a diagnostiku.

### Poruchy plodnosti u mužů jsou bagatelizovány. Neprávem

Podle údajů Českého statistického úřadu v roce 2017 přišlo na svět v České republice 114 400 živě narozených dětí. Z toho jsou 4 % výsledkem asistované reprodukce. Procento neplodných párů v ČR je udáváno mezi 15–25 %. Vezmeme-li jako střední hodnotu 20 %, zbývá nám 16 % párů. Kdyby bylo možné u té poloviny z nich, kde je úcasten mužský faktor infertility, mužskou neplodnost úspěšně léčebně ovlivnit, mohlo by se ročně narodit až o 8 %, tj. o 9152 dětí více. Pokud by léčba mužské neplodnosti byla úspěšná v 50 %, což je již zcela reálná aproximace, mohlo by se ročně narodit o 4576 dětí více.

Přístup odborností, které by se měly zabývat poruchami plodnosti u mužů, je velmi zarmocující. Urologie, která se k andrologii hlásí jako k nedílné součásti svého oboru, je často marginalizuje a odkazuje muže k asistované reprodukci. Reprodukční medicína, která je v rukou gynekologie, o potřebě léč-

by neplodných mužů mluví, praxe se však velmi liší od slov.

V aktuální rozsáhlé české odborné publikaci (Řezáčová J. et al., Reprodukční medicína 2018) najdeme formulaci: „... je třeba se zaměřit na včasnou diagnostiku a léčbu onemocnění, která vedou ke snížení plodnosti u mužů...“ (kapitola 10), ale také: „Nedílnou součástí vstupní konzultace by mělo být vyšetření varlat. Odesílat všechny muže na urologické vyšetření je nereálné, i vzhledem k psychice muže a časové prodlevě. Orientační palpační vyšetření, vyšetření varikokély a ultrazvukové vyšetření varlat selektuje malou skupinu, kterou následně odešleme ke kompletnímu urologickému vyšetření.“ (kapitola 4).

Záznam z vyšetření varlat provedeného gynekologem (ještě s ultrazvukovým vyšetřením) na pracovišti asistované reprodukce jsem za bezmála 30 let své andrologické praxe neviděl. Podle sdělení pacientů s poruchami spermiogeneze jim zde varlata většinou nejsou vůbec vyšetřována.

Andrologické příčiny infertility jsou často bagatelizovány s tím, že vše vyřeší asistovaná reprodukce, ba dokonce jsou infertilním párům někdy podávány nesprávné, zavádějící informace vypadající velmi účelově – viz odpověď z internetového portálu Lékaři-online.cz, kde přímá IVF pracoviště neguje správné doporučení urologa:

**„Varikokéktomie má potenciál obejít se bez asistované reprodukce, ale i snížit stupeň zátěže při asistované reprodukci, snížit pravděpodobnost spontánního potratu a zvýšit šanci na porod živého dítěte.“**

### Otázka:

*„Snažíme se o dítě více než jeden rok, manžel má nález oligoasthenozoospermie, podstoupil urologické vyšetření a byla mu zjištěna oboustranná varikokéla, byla doporučena operace s tím, že do roku by se mohla tvorba spermií zlepšit. Chci se zeptat, jaký na to máte názor?“*

### Odpověď:

*„Dobrý den, operace varikokély nemá ve většině případů vliv na výsledek spermioqramu. Doporučuji Vám konzultaci v centru zabývající se léčbou neplodnosti. Prim. MUDr. ..., Sanatorium IVF ...“*

Mezinárodní odborné publikace přitom dokládají efekt varikokéktomie na spontánní fertilitu (!):

- ▶ přirozené otěhotnění partnerky ve 35–40 % během 12 měsíců po terapii, 60–75 % během 24 měsíců po terapii (Schill W. B., Comhaire F. H., Hargreave T. B. [Eds.], Andrology for the Clinician 2006);
- ▶ přirozené otěhotnění partnerky po varikokéktomii, při vyloučení ženského faktoru: 43 % první rok po léčbě, v 69 % během dvou let po léčbě (Hamada A., Esteves S. C., Agarwal A., Varicocele and Male infertility, Current Concepts, Controversies and Consensus 2016).

Varikokéktomie má potenciál obejít se bez asistované reprodukce, ale i snížit stupeň zátěže při asistované reprodukci, snížit pravděpodobnost spontánního potratu a zvýšit šanci na porod živého dítěte. Léčba klinické varikokély má potenciál zlepšit výsledky asistované reprodukce u páru s infertilitou způsobenou varikokélou (Hamada A., Esteves S. C., Agarwal A., Varicocele and Male infertility, Current Concepts, Controversies and Consensus 2016).

### Etiologie mužské infertility může být různá

Příčiny poruch mužské plodnosti lze rozdělit do tří hlavních sku-

pin: na pretestikulární, testikulární a posttestikulární.

Tkáň varlete může být zcela v pořádku, problém může spočívat v řízení její činnosti. V tom případě se jedná o příčinu pretestikulární. Činnost varlete je předurčena geneticky a řízena z mozkových center, hlavně z mezimozku a podvěsku mozkového, prostřednictvím luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH). Do tvorby spermií a mužských pohlavních hormonů zasahují také hormony štítné žlázy a kůry i dřeně nadledvin. Zde se nacházejí společní jmenovatelé pro vznik obezity a negativních reakcí organismu na dlouhodobý stres.

Testikulární příčiny vycházejí z postižení tkáně varlete. Nejčastěji se jedná o problémy cévní, spojené s poruchou termoregulace varlete a jeho výživy. Poškození varlete může být důsledkem maldescenzu, infekce, poranění, podávání léků např. pro nádorové onemocnění.

Problém se ale může nacházet i distálně od varlat, nejčastěji v nadvarletí, chámovodu, semených váčcích, v oblasti prostaty či močové trubice, pak se jedná o příčiny posttestikulární. Způsobené mohou být záněty, poraněním, vrozenými vývojovými vadami a mohou také vzniknout po operacích.

Někdy jsou příčiny poruchy plodnosti kombinované, hlavně při závažných celkových onemocněních (např. diabetes, selhání ledvin).

Z výzkumu, který proběhl na amerických klinikách zabývajících se mužskou plodností na souboru 1430 pacientů (Parekattil S. J., Agarwal A., Male Infertility 2012), vyplynul následující zebříček příčin neplodnosti páru (od nejčastější k nejméně časté): varikokéla, idiopatická příčina, obstrukce, ženský faktor (porucha plodnosti na straně partnerky), kryptorchismus, imunologické postižení, ejakulatoční dysfunkce, testikulární selhání, účinky léků – aktinoterapie, endokrinologické příčiny a další.

#### Doporučené postupy se v Evropě aktualizují s velkým zpožděním

Evropské informace pro lékaře i pro pacienty většinou léčbu neplodnosti omezují na postupy asistované reprodukce. Léčba poruch plodnosti je v evropských zemích (včetně České republiky) výrazně gynocentrická. Pár usilující o založení rodiny se odebere nejdříve ke gynekologovi, který vyšetří ženu a u muže nechá vyšetřit sperma. Obvyklým doporučením je umělé oplodnění. Sperma

### „Léčba neplodného muže musí vycházet z kauzálních souvislostí, z diagnostiky příčiny jeho postižení a respektovat vliv onemocnění na celkový zdravotní stav muže.“

je hodnoceno často pouze z pohledu možnosti využití k asistované reprodukci (nejčastěji IVF). Asistovaná reprodukce nepotřebuje zdravého muže, potřebuje spermie.

Americké zdroje informací o mužské neplodnosti jsou na podstatně lepší úrovni. Svědčí o tom údaje z další publikace (Smith and Tanagho's General Urology 2013):

- ▶ U mužů s lepší kvalitou spermatu je nižší úmrtnost vztahovaná k věku, u mužů s nižší kvalitou spermatu naopak vyšší.
- ▶ Výskyt zhoubného nádoru varlat ze zárodečných buněk je téměř trojnásobný u mužů s poruchou plodnosti (do 10 let od diagnózy neplodnosti) než u mužů s normální plodností.
- ▶ Porucha plodnosti je považována za rizikový faktor pro karcinom prostaty.
- ▶ Mužská neplodnost a zmíněná nádorová onemocnění mají s vysokou pravděpodobností společnou základní příčinu. Potíže s plodností se dostávají v relativně mladším věku, což vytváří příležitost k odhalení, ovlivnění či odstranění rizikových faktorů.

Přístup k léčbě poruch plodnosti u mužů se ve světě změnil, jak dokládá literatura (Parekattil S. J., Agarwal A., Male Infertility 2012):

„Většina příčin mužské neplodnosti je léčitelná. Neplodnost může být onemocnění, kterému často lze předcházet, velmi důležitá je proto intenzivní snaha o pochopení příčin mužské neplodnosti. Asistovaná reprodukce je rozvíjející se obor, pro pacienty je však zatěžující. Cílem lékaře-specialisty na poruchy mužské plodnosti není jenom získat spermie pro umělé oplodnění. Specialista na mužskou neplodnost by měl zlepšit schopnost muže mít děti, a umožnit tak páru otěhotnění s využitím méně zatěžujících léčebných postupů. Specialista na mužskou neplodnost musí dbát na diagnostiku základních onemocnění, nebezpečných pro celkový zdravotní stav muže. Při vyšetření mužské neplodnosti je nutné aktivně pátrat

po příčinách v budoucnu potenciálně nebezpečných stavů.“

Srovnáme-li údaje z americké literatury a guidelines European Association of Urology (EAU), je patrný markantní rozdíl. Guidelines EAU představují elaborát léta dokola opísovaný, s malým doplněním o aktuální informace. K aktualizaci někdy dochází s velkým zpožděním – např. informace, že varikokéla může způsobit hypogonadismus, se zde objevila se zpožděním více než 40 let (Stárka L.: Pohled na práci s odstupem času: Raboch J., Stárka L.: Hormonal testicular activity in men with a varicocele. Fertil.Steril.22,152 (1971); přednáška: XIX. andrologické symposium v Českém Krumlově 2014).

Pokud je žena zdravá a problém je na straně muže, je podle doporučení WHO z roku 2000 nutné komplexní vyšetření a léčba muže. Ačkoli doporučení WHO bývají ve vyspělých zemích respektována, u léčby poruch mužské plodnosti tomu tak není. Gynekologická odbornost vývoj andrologie v posledních 25 letech z velké části ignoruje, pokud andrologie nezvyšuje úspěch umělého oplodnění (andrologie jako servis asistované reprodukce).

Správně indikovaná asistovaná reprodukce má jistě pevné místo při ošetření neplodnosti způsobené mužským faktorem, nelze tak však řešit všechny poruchy plodnosti u mužů. Léčba neplodného muže musí vycházet z kauzálních souvislostí, z diagnostiky příčiny jeho postižení a respektovat vliv onemocnění na celkový zdravotní stav.

#### Diagnostický postup z hlediska klinické andrologie

##### Role mohou hrát (nejen) léky či prodělaná onemocnění

Andrologická anamnéza začíná dotazem na závažnější onemocnění, alergie, operace, dlouhodobé užívání léků. Negativní vliv na tvorbu spermií má řada léčivých přípravků, například nitrofurantoin, cimetidin, sulfasalazin, amiodaron, niridazol, chlorpromazin, spironolakton, vyšší dávky kortikoidů, androgeny, anabolické steroidy, estrogeny a antiandrogeny; dále chemoterapie či aktinoterapie maligního onemocnění, lokální expozice vysokým koncentracím prokainu a lignokainu. Z návykových látek nikotin, kofein, alkohol, marihuana a kokain.

Zjišťují se postižení varlat a známky hormonálního postižení: kryptorchismus jedno- či oboustranný, léčený medikamentózně či operací, záněty varlat a nadvar-

lat bakteriální i virové (při průušnicích), poranění varlete (při sportu, pádu z výšky, autonehodě), bolesti varlat v souvislosti s fyzickou námahou či po dlouhém stání (bývají u varikokély), stav po torzi varlete kolem dlouhé osy či po úrazu varlete, kdy mohou vznikat antispermatické protilátky – může vést k atrofii postiženého varlete a postižení tvorby spermií i u varlete druhostranného –, předčasná či opožděná puberta a endokrinologická onemocnění, abnormality androgenních receptorů, gynekomastie s hyperprolaktinemií a zvýšenou hladinou estrogenů.

Význam může mít expozice toxickým látkám (pesticidům, těžkým kovům, organofosfátům), ionizačnímu záření (RTG přístroje, atomové elektrárny), vysokofrekvenčnímu záření – letištní radary), vysoké teplotě v hutích či slévárnách.

Negativně působí velká fyzická námaha (zdvihání těžkých břemen v profesi nebo při stavbě rodinného domu, posilování při sportování).

Operace v prostoru, kde před narozením varlata vznikají (retroperitoneum), v malé pánvi či v oblasti třísel, operace šourku, antirefluxní operace močových trubice a prostaty mohou souviset s neprůchodností semenného traktu či s retrográdní ejakulací. Tu mohou způsobit také neurologická onemocnění, úrazy páteře a míchy. Obstrukci semenných cest mohou způsobit záněty močové trubice a prostaty chlamydiového i gonokokového původu, se zánětem nadvarlat či bez něj.

Anamnéza častých onemocnění dýchacích cest v dětství i v dospělosti může ukazovat na syndrom související s poruchou pohyblivosti spermií (Kartagenerův syndrom – syndrom imotilních cílů), často spojený se situs viscerum inversus. Časté respirační infekce mají v anamnéze i pacienti s Youngovým syndromem, kdy je azoospermie způsobena obstrukcí kanálků nadvarlete patologicky zahuštěným sekretem. Zahuštění sekretu se týká i dýchacích cest. Bolesti hlavy, poruchy zraku a čichu a výtok z prsních bradavek mohou být spojeny s onemocněním podvěsku mozkového (Kallmanův syndrom).

Rodinná anamnéza varikokély, varixů žil dolních končetin, hemoroidů a kýl u rodičů a sourozenců svědčí pro elastinovou a kolagenní nedostatečnost, často u mužů s varikokélami.

Důležité jsou údaje o erekci, o frekvenci a technice sexuálního

styku, umožňující spolehlivé uložení spermatu do pochvy, informace o trvání snahy o otěhotnění, eventuelní výskyt infertility v předchozích partnerstvích, předchozí vyšetření a léčba infertility, věk a gynekologický stav partnerky.

#### Nutné je fyzikální vyšetření celého pacienta

Při vyšetření hodnotíme maskulinní stavbu těla, vývoj muskulatury a distribuci tukové tkáně, délku končetin v poměru k tělesné výšce, hustotu a distribuci tělesného ochlupení (ta spolu s vývojem svalové hmoty a distribucí tuku ukazují na stav androgenizace organismu). Pohmatem vyšetřujeme štítnou žlázu a prsy. U prsů je důležité všimnout si stavu žlázy, odlišit tukovou gynekomastii od žlázové (poměr estrogenů a androgenů) a zaznamenat sekreci tektutiny (galaktorea) v souvislosti s případnou změnou zraťového pole (perimetr – vztah k prolaktinomu, jinému tumoru hypofýzy). Posuzujeme stav kůže, zaznamenáme případné strie a jizvy po operacích na břiše a v tříselech, stav zevních tříselných prstenců, pupečního prstence v klidu a při zakašlání.

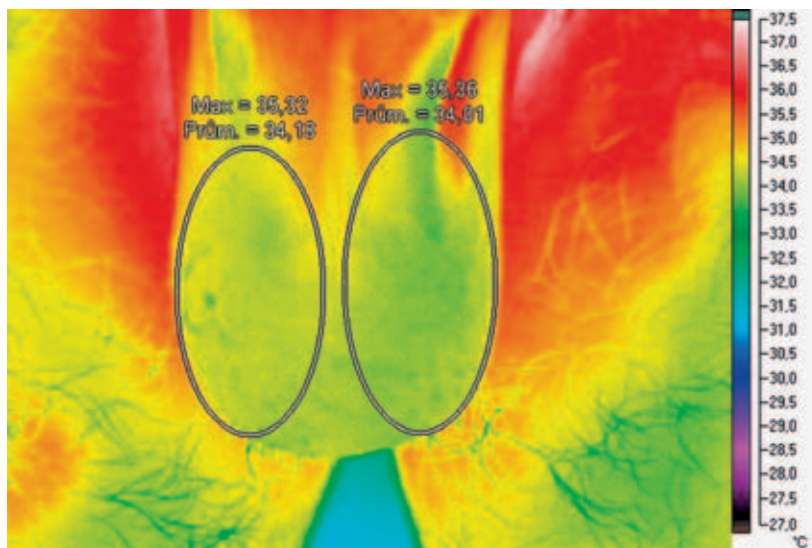
Při vyšetření penisu hodnotíme předkožku (zúžení, trhliny, pozánětlivé změny – diabetes mellitus), stav zevního ústí močové trubice, jejíž poloha ukazuje na hladiny androgenů v době vývoje pohlavních orgánů. Při vyšším stupni může hypospadiie komplikovat vaginální depozici spermatu. Přítomnost výtoku svědčí pro zánětlivé postižení močové trubice, prostaty či žláz v okolí močové trubice. Dobrý stav topořivých těles a předkožky tvoří základní předpoklady pro normální průběh sexuálního styku a pro spontánní otěhotnění.

Šourek je nutno vyšetřit v klidné a teplé místnosti (20–22 °C), při uvolněném kremasterickém svalu. Nervozita pacienta, studený vyšetřovací stůl a chladné ruce lékaře vedou ke kontrakci stěny skrota. Osvědčilo se vyšetření na vyhřívacím lůžku s teplotou 30 °C. Vyšetření varlat, nadvarlat, chámovodů a jejich cévních pletení jemným pohmatem provádíme vleže a opakujeme vestoje, po několika minutách klidného stání na nechladičivé podložce. Vyšetření provádíme při klidném dýchání, opakujeme jej při zatlacení jako na stolici po nádechu.

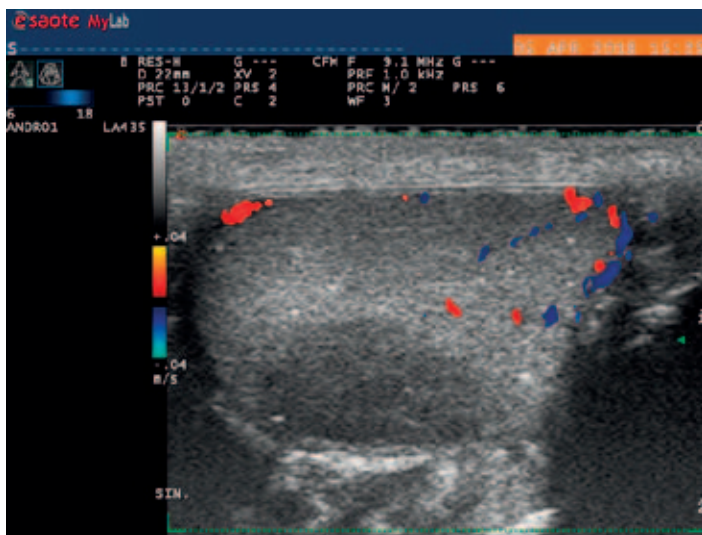
Konzistence (tonus, turgor), elasticita varlat a jejich velikost odpovídají zastoupení semenotvorné tkáně a zárodečných elementů. Redukcí tonu a objemu se projevuje hypotrofie až atrofie. Nutné je objektivní měření objemu tkáně varlat, nejpřesněji ultrasonografickou volumetrií ve dvou rovinách. Odhad objemu varlat podle různých orchidometrů (např. Praderova, používaného v dětské endokrinologii) má jen orientační význam, přesnost je malá. Standardní hodnoty velikosti testis jsou stanoveny pro muže průměrného habitu (v našich zemích 177 cm výška, 78 kg váha): délka v průměru 4,6 cm (3,6–5,5 cm), šířka 2,6 cm (2,1–3,2 cm) a volum 18,6 ccm (+/- 4,6 ccm). Zmenšení těchto parametrů, ať jedno- či oboustranné, je úměrné zhoršeným funkcím varlat.

Palpací chámovodu a nadvarlete zjišťujeme jejich přítomnost a stav všech částí nadvarlat, jejich konzistenci, přítomnost cystických změn a zatvrdnutí, které mohou být příčinou i známkou neprůchodnosti semenného traktu.

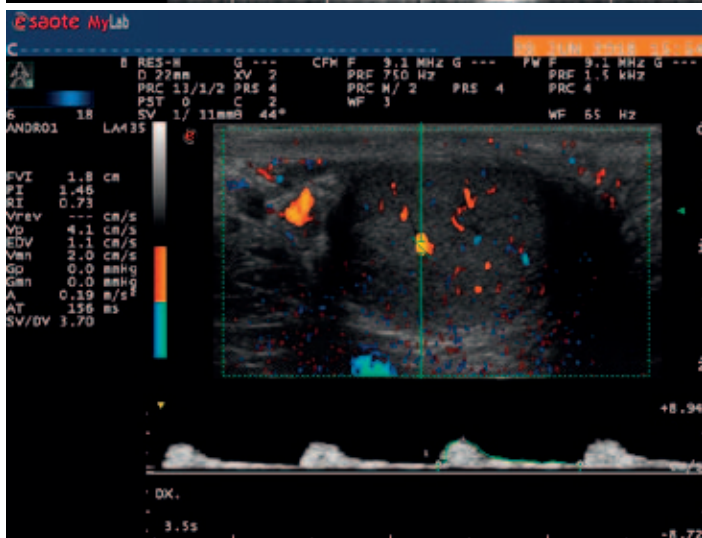
Velmi důležité je vyšetření spermatického provazce a žilní plete-



Záznam počítačové infračervené termografie skrota u pacienta s oboustrannou varikokélou. Hypertermie; kožní teplota skrota má být do 32,5 °C.



Infarkt tkáně varlete při postižení arteriální perfuze u pacienta s azoospermii; avaskulární tmavé ložisko. Vysokofrekvenční ultrasonografie s dopplerovským zobrazením Color Flow Mapping.



Porucha arteriální perfuze u pacienta s poruchou spermiogeneze. Intratestikulární index arteriální rezistence (RI) je zde 0,73; normální spermiogenezi lze očekávat u hodnoty RI pod 0,59. Vysokofrekvenční triplexní dopplerovské vyšetření.

ně varlete (plexus pampiniformis = úponkovitá pleteň) pro možnou přítomnost varikokély, nejčastější příčiny mužské infertility. Asymetrie semenného provazce, zvláště při zvýšení nitrobřišního tlaku (zatlačení jako na toaletě) a při postavení z polohy vleže ukazuje na přítomnost varikokély. Ztlustění a asymetrie semenného provazce přetrvávající v poloze vleže svědčí spíše o přítomnosti tukové tkáně. Oboustranné ztlustění provazce, které vleže ubývá, může signalizovat oboustrannou varikokélu.

Klinické vyšetření skrota je někdy diagnostické, někdy ale může být i zavádějící. Nález vleže se může výrazně odlišovat od nálezu vestoje a nález v klidu od nálezu při zatlačení. I velmi nepříznivé nálezy ve spermatu mohou být provázeny zcela normálním pohmatovým nálezem na šourku.

Vyšetření per rectum přináší informace o napětí análních svěračů, o prostatě a semenných vácích. Symetrie, konzistence a velikost prostaty a palpační ložiskový nález mohou svědčit pro změny zánětlivé,

cystické, vrozené vývojové vady či nádorová onemocnění. Zdravé semenné váciky jsou většinou špatně hmatné pro své vysoké uložení.

#### Nemůže chybět laboratoř...

Stanovujeme hladinu celkového testosteronu, hodnoty volného a biologicky dostupného testosteronu, vazebné a transportní bílkoviny v krvi pro pohlavní hormony: globulin vázající pohlavní hormony, albumin. Hodnotíme i hladinu androgenů z nadledvin (DHEA či DHEAs), vypočítáváme index volných androgenů. Důležitá je rovnováha mezi mužskými a ženskými hormony, z ženských hormonů stanovujeme estradiol a prolaktin, stanovujeme poměr mezi celkovým testosteronem, volným testosteronem a estradiolem. Řízení tvorby spermií a testosteronu zajišťují FSH a LH. Pro plodnost je důležitá funkce prostaty, proto stanovujeme i celkový a volný prostatický antigen a jejich poměr.

#### ... ani využití přístrojů

Součástí základního vyšetření pro mužskou neplodnost je vysokofre-

kvenci ultrasonografie šourku a varlat s volumetrií. Optimální je vyšetření s možností harmonického zobrazení a dynamického záznamu toku v žilním systému varlat s kolorizací. Nález by měl být zaznamenaný v digitální podobě. WHO již v roce 2000 doporučila v rámci základní diagnostiky muže s poruchou plodnosti termografií šourku (Rowe P. J. et al., WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male 2000).

Výše uvedená vyšetření lze označit za základ andrologické diagnostiky a při vyšetření muže s poruchou plodnosti jsou nezbytně nutná.

Dále existuje ještě specializovaná andrologická přístrojová diagnostika – infračervené termokamery, vysokofrekvenční ultrasonografie, dopplerovské barevné mapování, power a triplexní dopplerovská analýza (viz obrázky). Transrektální ultrasonografie s vysokou frekvencí a dopplerovským zobrazením zcela nahradila zatěžující rentgenová zobrazení semenných cest, poskytuje možnost prostorového zobrazení prostaty, semenných váčků a pánevních cév. Může ukázat příčinu neprůchodnosti semenného traktu. Ultrasonografická 3D analýza tkáně a 3D dopplerovský záznam cévního zásobení varlat jsou neocenitelné při plánování operačních výkonů. Do spektra andrologické diagnostiky patří také magnetická rezonance hypofýzy. Podrobně o neinvazivní ultrasonografické diagnostice informují aktuální publikace (Gilbert B. R., Ultrasound of the Male Genitalia 2015; Isidori A. M., Lenzi A., Ultrasound of the Testis for the Andrologist 2017). Diagnostika je neinvazivní, nebolestivá a velmi spolehlivá; je východiskem pro terapii odpovídající současnému stavu medicínských poznatků.

Vyšetření mužských pohlavních orgánů při poruchách plodnosti jsou doporučena mezinárodními odbornými organizacemi (WHO, pracovní skupinou pro mužskou infertility), v České republice jsou však adekvátně prováděna málokdy. ■

V dalším pokračování článku se budeme zabývat léčbou mužské neplodnosti.



MUDr. Vladimír Kubíček, CSc.,  
předseda České andrologické společnosti