

Poruchy mužské plodnosti

doc. MUDr. Jaroslav Zvěřina, CSc.

Sexuologický ústav VFN a 1. LF UK, Praha

Je podán přehled současných možností vyšetřování, hodnocení a léčby poruch plodnosti muže. I při existenci nejmodernějších metod asistované reprodukce je třeba věnovat vyšetřování a léčení poruch mužské plodnosti náležitou pozornost. Hodnocení plodnosti muže musí vycházet z důkladného tělesného vyšetření a z opakovaných vyšetření spermioqramu v několikaměsíčních intervalech.

Klíčová slova: mužská neplodnost, spermioqram, patospermie.

Male fertility disorders

An overview is given about contemporary possibilities of investigation, evaluation and treatment of male fertility disturbances. Even by the accessibility modern methods of assisted reproduction we should pay attention to the fertility disturbances of men. Evaluation of the fertility men from infertile couples is based on the thoroughly somatic investigation and repeated spermioqram, investigated in some month's intervals.

Key words: male infertility, spermioqram, pathospermia.

Urolog. pro Praxi, 2010; 11(4): 196–199

Úvod

Plodnosti mužů je celosvětově věnována podstatně menší pozornost než stejné funkci žen. Je to do jisté míry pochopitelné. Vždyť biologická i psychosociální rodičovská investice ženy mnohonásobně převyšuje tu mužskou. Vývoj v posledních dekáдах přinesl obrovské pokroky v reprodukční medicíně. K dispozici dnes máme mimotělové oplodnění a intracytoplazmatické injekce spermií, na dosah ruky se zdá být klonování lidských bytostí. To vše poněkud potlačuje pozornost, věnovanou spermiologickým nálezkům, a také pozornost, věnovanou spontánnímu početí. Přesto, že právě spontánní gravidita je tím, co páry s reprodukčními problémy považují za nejpřirozenější řešení. Dalším nepříliš příznivým faktorem je skutečnost, že vyšetřování a léčba mužů s poruchami plodnosti je výrazně interdisciplinární záležitostí. Různými aspekty poruch mužské plodnosti se zabývají pediatri, morfologové, gynekologové, endokrinologové, urologové, dermatovenerologové, toxikologové i sexuologové. Mám proto zato, že nemůže škodit, pokusíme-li se tuto oblast naší klinické práce přehlédnout a popsat s přihlédnutím k recentním vývojovým trendům a vědeckým poznatkům.

Hodnocení plodnosti muže

Základní jednotkou lidské plodnosti je pár muže a ženy. Párový charakter pak značně komplikuje hodnocení mužského podílu na konkrétním případě infertility. Obecně je přijímaná definice neplodného páru jako dvojice muže a ženy v reprodukčním věku, která přes pravidelné a nechráněné sexuální styky (realizované

bez sexuálních dysfunkcí alespoň dvakrát v týdnu), nedospěla do jednoho roku ke koncepci. Uvádí se, že takto definovaných infertilních párů je v populaci asi 15 %, které se snaží o početí. Statistika ovšem praví, že jsou-li oba, tedy muž i žena zcela zdraví, pravděpodobnost, že za uvedených podmínek dospějí do roka ke koncepci, není stoprocentní, nýbrž zhruba 75 %. Konkrétní neplodný pár má tedy značné šance na „spontánní početí“, pokud u některého z nich není zjištěna závažná porucha plodnosti. Podíl muže na infertilitě dvojice je hodnocen různě. Uvádí se, že je to nejméně 20 %, někteří uvádějí až 40 %. Ten podíl je třeba v každém konkrétním případě hodnotit opatrně a vždy velmi individuálně.

Základní a dobře hodnotitelné předpoklady plodnosti vyšetřovaného muže jsou tyto:

1. typický somatosexuální stav bez známek hypogonadizmu
2. nepřítomnost sexuální dysfunkce, která by fertilitu snižovala
3. nepřítomnost patospermie

Vyšetření tělesně pohlavního stavu muže

Vyšetření tělesně pohlavního stavu muže není složité. Vývoj sekundárních pohlavních znaků je dobře patrný a dobře hodnotitelný. Důležitou hodnotou je **velikost varlat a jejich konzistence**. Jako normální hodnotíme varle dospělého muže, jehož dlouhá osa není kratší než 30 mm. Tato minimální délka dlouhé osy ovidu odpovídá objemu kolem 7,5 cm³. K měření varlete lze využít klasického Hynieho testimetru (2). Pro ordinace, kde je k dispozici kvalitní sonograf, lze využít exaktní měření dlouhé a příčné osy

varletního ovidu touto metodou. Podle taiwanských expertů (3) je výpočet objemu varlete možný podle vzorce: $V = L \times W^2 \times 0,59$. Takový výpočet je praktický zejména tam, kde sledujeme vývoj hypoplastických varlat u mladých mužů. Uvedený minimální objem varlete skýtá ještě jistou naději na slušnou intenzitu spermiogenezy. Průměrný objem varlat dospělého muže v evropské populaci se uvádí průměrným číslem 18 cm³, v rozmezí 12–30 cm³ (6). Konzistence má být pružná, tuhá. Každá hypoplazie varlat, ať jednostranná nebo oboustranná, je negativním faktorem, který je třeba hodnotit v dalších souvislostech.

Poškození jednoho, nebo obou varlat může souviset s **poruchou sestupu varlete**. Jednostranný kryptorchismus je méně výrazným rizikovým faktorem pro pozdější poruchy plodnosti, než kryptorchismus oboustranný. Poruchy sestupu varlete jsou negativním faktorem i v případě, že byly včas v raném dětství hormonálně a/nebo chirurgicky léčeny.

K **poškození varlat** může dojít také záněty (orchitida, epididymitida), nebo torzí varlete. Jednostranná orchiektomie zpravidla neznamená poškození plodnosti, pokud zbylé varle velikostí a turgorem zůstává v normě.

V případech klinicky nejasných je možné stav spermioogenezy ve varlatech objasnit **biopsií varlete**. Takové vyšetření může zejména určit šanci na získání spermií extrakcí z varlete, nebo punkcí nadvarlete (TESE, MESA) (6).

Varikokéla se často považuje za negativní prognostický faktor. Nicméně definitivní důkaz, že operace varikokély objektivně zlepšuje plodnost muže, zatím podán nebyl. Každopádně

se doporučuje operovat varikokélu, je-li veliká, působí-li anatomické nebo subjektivní potíže, a také tehdy, když spermioqram muže s varikokélou vykazuje závažnější odchylky od normy (6, 9).

Negativní vliv na plodnost mohou mít **vývojové poruchy zevního genitálu**. Nekorigované těžké hypospadie se dnes prakticky nevidí, protože tato vývojová porucha bývá obvykle chirurgicky korigována již v dětství. Většina chirurgicky léčených hypospadií není příčinou nedostatečného transportu ejakulátu do pochvy. Větší problémy mohou souviset s epispadií, protože při této vývojové poruše se často nepodaří vytvořit uspokojivý kopulační orgán.

Genetické příčiny poruch mužské plodnosti jsou odpovědné asi za 5 % zjištěné neplodnosti mužů (6, 7). Abnormity na chromozomu Y jsou nejčastější genetickou příčinou azoospermie a těžké oligozoospermie (s koncentrací spermií méně než 5 mil/ml).

Aneuploidita pohlavních chromozomů je zastoupena nejčastěji **Klinefelterovým syndromem** (genotyp 47 XXY). Pacienti s tímto syndromem mají naznačený eunuchoidní habitus a hypoplastická varlata. Asi čtvrtina z nich má v ejakulátu spermie. Spermie s aneuploiditou pohlavních chromozomů jsou schopny fertilizace in vitro, zejména pak metodou intracytoplazmatické injekce spermie (ICSI), nicméně na potomstvo s vysokou pravděpodobností přenášejí svou genetickou poruchu. Také autozomální geny mohou hrát roli u mužské infertility. Geneticky je podmíněna vzácná ageneze chámovodů.

Na chromozomu 17 je lokalizován gen SHBG (Sex Hormone Binding Globuline), který by se měl rovněž podílet na některých případech mužské infertility. Gen by měl mít vliv také na hladinu androgenů ve varlatech.

Na dlouhém rameni chromozomu X je umístěn gen pro androgenní receptory. Ten hraje roli také v procesu spermatogeneze ve varlatech. Rozhoduje také o citlivosti tkání na androgeny (6, 7).

Idiopatická subfertilita muže tvoří dnes, po vyloučení shora uvedených příčin, nejméně polovinu poruch plodnosti. Tedy těch případů, kdy se spermio-logické hodnoty muže dostávají pod úroveň, stanovenou mezinárodní konvencí normozoospermie (8).

Sexuální dysfunkce

Sexuální dysfunkce jako možnou příčinu poruchy plodnosti rovněž známe. Pokud muž z nějakého důvodu není schopen pravidelného sexuálního styku, může takový stav interferovat s plodností páru. Jde-li o **těžké poruchy erektce**,

zejména ty organického typu, je léčba sexuální dysfunkce důležitým krokem k řešení problému neplodnosti.

Svízelným terapeutickým oříškem jsou poruchy ejakulace. Tak zvaný „suchý orgasmus“ má dvě základní varianty:

Retrográdní ejakulace

Tato porucha se zejména často vyskytuje u mužů ve fertilním věku, kteří trpí diabetem. Diabetická neuropatie je v této souvislosti terapeuticky obtížně ovlivnitelným stavem. Zkouší se nejrůznější medikamenty, které by mohly zvýšit tonus svěrače močového měchýře (yohimbin, efedrin, melipramin, metylfenidat) s nevalnými výsledky. Je samozřejmě většinou možné získat zárodečné buňky z první porce moče po orgasmu a využít je k oplodnění in vitro. Kromě uvedených neuropatické etiologie se retrográdní ejakulace vyskytuje také jako následek chirurgických výkonů.

Anejakulace

Při anejakulaci nedochází ani k vypuzení spermií a odměsků přídatných pohlavních žláz do močové trubice. Taková blokáda ejakulace nastává někdy jako negativní vedlejší účinek medikace (zejména některá psychofarmaka a hypotenziva s ganglioplegickým účinkem). Farmakogenní poruchy tohoto typu jsou reverzibilní po vysazení medikace. Mnohem rezistentnější na terapii jsou neurogenní blokády ejakulace, ke kterým došlo po retroperitoneální chirurgii (chirurgické výkony na kolon, nebo konečníku, lumbální lymfadenektomie), nebo po transversální míšní lézi. U neurogenních poruch lze uvažovat o použití elektroejakulace (6, 9). Většinou ovšem nezbyvá než získat spermie pro asistovanou reprodukci punkcí varlete či nadvarlete.

Retardovaný orgasmus a anorgazmie jako dysfunkce bez organických příčin se u mužů vyskytují vzácně, nicméně představují obtížný terapeutický problém. U těchto stavů jsou indikovány tradiční afrodiziaka (yohimbin, dopaminergní medikamenty), případně intermitentní medikace androgeny. Někdy pomáhá použití výkonných vibrátorů či masážních přístrojů, kterými je často možné docílit ejakulace také u velmi rezistentních anorgazmií. Ať již k prosté inseminaci, nebo k mimotělovému oplodnění.

Spermio-logické hodnoty jako míra poruchy plodnosti muže

Lékařské veřejnosti je myslím dokonale známá poslední definice **normozoospermie**.

Většinou se podřizujeme v této záležitosti manuálu WHO (8). Ejakulát, získaný masturbací po minimálně čtyřdenní sexuální abstinenci by měl splňovat tyto minimální hodnoty: Objem nad 2,0 ml/koncentrace spermií minimálně 20 mil./ml/Pohyblivost spermií minimálně 50 %, a to většinou svižná, progresivní/Přídatných buněk málo, maximálně 1 mil/ml/morfologie spermií by měla být alespoň ve 40 % normální. Doba sexuální abstinence má přitom pozitivní vztah k počtu spermií, získaných při ejakulaci. Máme-li počet získaných spermií maximalizovat, doporučuje se uvedený standardní 4denní interval prodloužit až na 7–9 dní (1, 6).

Interpretace mezinárodních kritérií normozoospermie musí být opatrná. Rozhodně nejde o průměrné hodnoty. Minimální hodnota koncentrace spermií se opírá o dlouhodobé studie neplodných párů, které ukazují, že muži s hodnotami koncentrace spermií kolem 20 mil/ml i méně, mají ve svých infertilních manželstvích prakticky stejnou šanci na spontánní těhotenství, jako muži s koncentrací vyšší. Teprve pod touto koncentrací se dosahuje hodnot nižších (6).

Rozhodně se nezdá, že by dnešní mladí muži měli koncentraci spermií nějak podstatně nižší, než tomu bylo před lety. Pokoušeli jsme se na našem klinickém materiálu studovat dlouhodobý trend spermio-logických parametrů, avšak sekulární vývojový trend jsme neprokázali (9). Také literární zprávy o údajném poklesu počtu spermií v ejakulátu musí být hodnoceny opatrně. Zejména proto, že se podstatně zvýšil věk mužů, které poprvé vyšetřujeme pro neplodnost v manželství. Některé statistiky, pokud nejsou korelovány s věkovým složením porovnávaných souborů, nejsou příliš přesvědčivé.

Uvést poruchy spermio-logických hodnot do vztahu s infertilitou partnerského vztahu je velmi obtížné. Máme-li před sebou muže, jehož koncentrace spermií opakovaně vykazuje hodnoty nižší než 5 mil. spermií/ml, není pochyb, že jde o závažnou poruchu plodnosti. Nikoliv samozřejmě o neplodnost. Podle pečlivě provedené studie francouzských autorů (4) byla pravděpodobnost otěhotnění při intrauteriní inseminaci nízká (nikoliv nulová), zejména u spermio-gramů s koncentrací spermií pod 5 mil/ml.

Pro správné hodnocení ejakulátů astenozoospermických (snížená pohyblivost spermií) či teratozoospermických (zvýšený počet defektní morfologie spermií) stále chybí racionální kritéria.

Hodnocení spermio-logických parametrů by mělo být dynamické a nikdy by nemělo být

založeno na jediném vyšetření. Zejména u patospermických ejakulátů je variabilita hodnot sukcesivních spermioqramů vysoká. Kontrolní vyšetření doporučujeme konat v několikaměsíčních intervalech. Již proto, že celý cyklus spermiogeneze od bazální spermatidy po spermiu trvá více než 70 dní.

Skutečnou fertilizační aktivitu vyšetřovaného muže ve vztahu ke spermiologickým hodnotám lze poněkud spolehlivěji posoudit provedením **postkoitálního testu** (test Sims-Huhnerův). Jsou-li v hlenu hrdla děložního po koitu nalezeny četné pohyblivé spermie, měla by fertilizační kapacita spermiologických hodnot dostačovat k dosažení gravidity (6, 9).

Ne vždy se daří zjištěnou patospermii u vyšetřovaného muže z neplodného manželství spolehlivě etiologicky vysvětlit. Stále je řada oligospermii a astenospermii idiopatických. Nachází se u nich nekvalitní a málo výkonná spermiogeneze, častá zástava zrání na nižších stadiích spermiogenezy.

Terapie mužské infertility

Vždy je třeba hodnotit a ovlivňovat fertilní potenciál celého páru. Z povahy lidské plodnosti plyne, že je třeba značné trpělivosti na straně lékařů, a zejména na straně infertilních párů. Pokud není zjištěna porucha plodnosti u ženy, pak i poměrně závažné poruchy plodnosti muže mají vysokou šanci na spontánní početí. Problémem dnešní infertilní klientely je zejména věk ženy. O první dítě se stále častěji pokoušejí ženy ve věku nad 30 roků, jejichž partneři jsou ještě starší. Biologická reprodukční kapacita těchto párů je samozřejmě nesrovnatelná s dvojicemi o dekádu mladšími.

Těžké poruchy mužské plodnosti jsou dnes často řešitelné v programech mimotělového oplodnění. Tedy in vitro fertilizace (IVF), Intracytoplazmatická injekce spermie (ICSI), Testikulární extrakce spermii (TESE) nebo Mikrochirurgická epididymická aspirace spermii (MESA) (6). Existence těchto vyspělých technik asistované reprodukce podstatně snížila pozornost, kterou reprodukční medicína věnuje mužské části infertility. Opakované kontroly spermioqramu a vyšetřování celého neplodného páru přijde jak pacientům, tak lékařům příliš zdoluhavé a málo efektivní. K tomu přispívá zmíněná situace, kdy s infertilitou se na nás obrací stále starší dvojice, ve kterých zejména ženské polovině páru poněkud „tikají biologické hodiny“. Pokud ovšem není plodnost muže úplně beznadějně snížena, vždy je vhodné zabývat se alespoň jeden rok úsilím o spontánní početí.

Samozřejmě v podmínkách pečlivého monitorování obou manželů.

Hormonální terapie

U mužů s **hypogonadotropním hypogonadismem** lze podstatně zlepšit spermiogenezi i sexuální potenci podáváním Choriového gonadotropinu spolu s FSH cca 3× týdně po dobu několika měsíců. Alternativou modernější je možnost aplikace pulzně dávkovaného Gonadoliberinu (GH). Stav, kdy je tato léčba spolehlivě indikovaná, jsou však extrémně vzácné (Kallmanův syndrom, idiopatický hypogonadotropní hypogonadismus). Před aplikací gonadotropní léčby je třeba somatosexuální vývoj pacienta stimulovat delší aplikací exogenních androgenů. Pozitivní efekt léčby gonadotropiny u pacientů s jejich normální endogenní produkcí nebyl prokázán. Možného pozitivního vlivu na sekreci přídatných žláz lze v těchto případech pohodlněji dosáhnout podáváním androgenů (5, 6).

Hypergonadotropní stavy jsou zpravidla známkou varletní léze. Vymizení spermiogeneze může být primární, vrozenou poruchou. Může být také způsobeno radiací, zejména intenzivním ozařováním v rámci onkologické medikace. Také některé radikální cytostatické medikace mohou způsobit ireverzibilní azoospermii. Tyto varletní poruchy nejsou dnes medikamentózní léčbou ovlivnitelné, nedošlo-li do dvou let od skončení cytostatické medikace ke spontánní restauraci spermiogeneze.

Řada těžkých patospermii se rozvíjí na základě zástavy zrání spermii, tedy v přerušení procesu spermiogenezy, nejčastěji na stupni spermatid, nebo spermatogonií. Takové stavy jsou obvykle bez hormonálních defektů, a proto je u nich hormonální léčba neúčinná. Podobné defekty, lokalizované jen na určité úseky seminiferních kanálků varlat, lze předpokládat také u případů idiopatických patospermii.

Terapie androgeny má smysl zejména u pacientů s jejich podprůměrnými hladinami. Tedy u některých starších mužů s metabolickým syndromem, obezitou a s těmito souvisejícími a endokrinologickými vyšetřeními prokázaným parciálním deficitem androgenů. Androgeny se v těchto indikacích podávají dlouhodobě, několik měsíců (5, 6).

U mužů s normálními hladinami testosteronu mají exogenní androgeny jen malou šanci na úspěch. Nicméně i zde je možné touto medikací zlepšit sexuální aktivitu (afrodiziackým účinkem androgenů) a také sekreční funkce přídatných žláz. Androgeny musí být v této in-

dikaci dávkovány opatrně, protože vysoké dávky mohou výrazně utlumit spermiogenezi a plodnost paradoxně zhoršit. Suprafyziologické dávky androgenů jsou někdy zkoušeny jako mužská antikoncepce.

U **idiopatické patospermie** dlouhodobé podávání malých dávek androgenů může spermiologické hodnoty zlepšit. Zřejmě zejména účinkem na přídatné žlázy, zejména prostatu a vezikuly. V těchto režimech se doporučuje zejména několikaměsíční podávání malých dávek mesterolonu (25 mg denně po několik měsíců).

Opakovaně bylo referováno o příznivém účinku léčby **antiestrogeny** na plodnost muže. Zejména se zkouší tamoxifen (10–20 mg denně po dobu několika měsíců). Podobně se podává také clomifen citrát (10–25 mg denně) (5, 6).

Podávání malých dávek androgenů, nebo antiestrogenů se někdy doporučuje ke zlepšení výsledků fertilizace in vitro. Tuto medikace nelze považovat za spolehlivě doloženou ověřenými výsledky.

Terapie nehormonální zahrnuje nejrozličnější terapeutické postupy se spornými klinickými výsledky. Doporučuje se samozřejmě dlouhodobé užívání vitaminů, zejména **vitaminu E** a **kyseliny listové**. V sousedním Německu se stále těší jisté oblibě podávání **kallikreinu**, proteolytického enzymu. Jeho účinnost byla před lety velmi chválena, dnes jsou výsledky považovány za sporné a nepotvrzené kontrolovanými studiemi.

U zánětlivých a pozánětlivých stavů (po orchitidách, epididymitidách a prostatitidách) lze uvažovat o dlouhodobé protizánětlivé léčbě. Při známkách aktivního zánětu vývodních cest semenných dlouhodobě podávání **antibiotik** a **nesteroidních antiflogistik**. Při četných aglutinacích spermii ve spermioqramu předpokládáná imunologická komponenta může ovlivnit podáváním **kortikoidů**.

Závěr

Jak je z předloženého textu zřejmé, není ani dnes možné považovat mužskou infertilitu za dokonale popsáný proces. Zatímco hodnocení těžkých poruch plodnosti je dnes, myslím, dobře možné, potýká se naše klinická praxe stále s nejasnými příčinami mnoha lehkých poruch plodnosti. Vážne zde naše schopnost racionálního stanovení prognózy. Mnoho patospermii zůstává „idiopatických“, a také naše terapeutické možnosti se zde někdy neopírají o pevná vědecká data. S muži z neplodných párů je však třeba soustavně a dlouhodobě pracovat. Před nasa-

žením sofistikovaných metod asistované reprodukce by mělo vždy předcházet delší období práce s neplodným párem, které je zaměřeno na dosažení spontánního početí.

Literatura

1. Amann RP. Considerations in evaluating human spermatogenesis on the basis of total sperm per ejaculate. *J. Andrology* 2009; 30(6): 621–622.
2. Hynie J. Základy sexuologie I. Praha: Univerzita Karlova, 1980: 154 s.
3. Lin ChCh, Huang WJS, Chen KK. Measurement of testicular volume in smaller testes: How accurate is the conventional orchidometer? *J. Andrology* 2009; 30(6): 685–689.
4. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1 038 cycles. *Fertil. Steril.* 2010; 93(1): 79–88.
5. Madhukar D, Rajender S. Hormonal treatment of male infertility: Promises and pitfalls. *J. Andrology* 2009; 30(2): 95–112.
6. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2010.
7. O'Flynn KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male infertility: A review. *Fertil. Steril.* 2010; 93(1): 1–12.
8. WHO: Laboratory manual for the examination and processing of human semen. WHO, Geneve, 1999.
9. Zvěřina J. *Sexuologie (nejen) pro lékaře*. Brno: CERM, 2003.

Článek přijat redakcí: 26. 1. 2010

Článek přijat k publikaci: 27. 5. 2010

doc. MUDr. Jaroslav Zvěřina, CSc.

Sexuologický ústav VFN a 1. LF UK
Apolinářská 4, 120 00 Praha 2
jaroslav.zverina@vfn.cz
