

Azoospermie v reprodukční medicíně

doc. MUDr. Jaroslav Zvěřina, CSc.

Sexuologický ústav VFN a 1. LF UK, Praha

V článku je podán přehled současných názorů na azoospermii. Moderní techniky reprodukční medicíny zvýšily praktický význam rozlišení mezi azoospermii a kryptozoospermii. Genetické příčiny se nacházejí v 5–15 % případů mužů s azoospermii. Obstrukční i neobstrukční azoospermie mohou být podmíněné geneticky, nebo vznikat následkem zánětů nebo úrazů šourku a varlat. Těžké poruchy germinálního epitelu varlat mohou být následkem léčby cytostatiky a/nebo radiací u onkologických pacientů. Velká část případů azoospermie zůstává i dnes etiologicky neobjasněna. Až ve třetině případů azoospermie je podle různých autorů možné získat spermie punkcí nadvarlete (MESA) nebo extrakcí spermií z varletní tkáně (TESE) a použít je k fertilizaci in vitro.

Klíčová slova: mužská neplodnost, azoospermie, obstrukce chámovodů, germinální epitel.

Azoospermia and reproductive medicine

An overview is given about contemporary opinions to azoospermia. Actually techniques of reproductive medicine stressed an importance of discrimination between azoospermia and cryptozoospermia. Genetic etiology used to be finding in 5–15 % of azoospermic men. Azoospermia could be a result of inflammation or injury of testicles. Serious lesions of the germinal epithelium of testicles could be a result of cytostatic therapy and/or radiation by oncological patients. Substantial part of cases of azoospermia remains unexplained. Relatively often (in up to 30 % cases of azoospermia) is possible to obtain viable spermatozooids from epididymis (MESA) or from testis tissue (TESE) and use them for fertilization in vitro.

Key words: men infertility, azoospermia, vas deferens obstruction, germinal epithelium.

Urolog. pro Praxi, 2010; 11(6): 313–315

Azoospermie, tedy nepřítomnost spermií v ejakulátu, se v souborech mužů z neplodných párů nevyskytuje příliš často. V naší spermio-
logické laboratoři tvoří azoospermie dlouhodobě kolem 5 % všech spermio-
logických vyšetření. Američtí autoři našli azoospermii u 3 % z více než 3 000 spermio-
logických vyšetření (1).

Azoospermie musí být vždy ověřena opakovanými a podrobnými rozbory ejakulátu. Jen vzácně je příčina azoospermie zřejmá již při prvním vyšetření spermio-
gramu. Je tomu tak **snad jen** tehdy, nacházíme-li vodnatý ejakulát s objemem pod 1,0 ml, vyznačující se kyselou reakcí a absencí germinálních buněk, tedy čistý prostatický sekret. V tomto případě můžeme stav uzavřít jako obstrukci s agenezí nebo eliminací měchýřkových žláz, a to s vysokou mírou pravděpodobnosti (2).

Opakovaná vyšetření v několikaměsíčních intervalech jsou nezbytná zejména tam, kde příčina azoospermie není úplně objasněna. Vždy je třeba pátrat v ejakulátu po přítomnosti spermií, též v centrifugátu spermatické tekutiny (3). Zejména dnes, v době vyspělých technik reprodukční medicíny, má velký význam rozlišení mezi azoospermii a **kryptozoospermii**. Při **kryptozoospermii** nacházíme extrémně nízkou koncentraci spermií (zpravidla se toto označení užívá při koncentraci spermií nižší než 100 000/ml), která při povrchním vyšetření může

být označena jako azoospermie. Právě vyšetření po centrifugaci může tyto případy odlišit od skutečné azoospermie (4, 5, 6, 7).

Tradičně bývají případy azoospermie děleny na obstrukční a neobstrukční. U **obstrukční azoospermie** je příčinou nález přerušení komunikace mezi varletem a uretrou. U **neobstrukční azoospermie** je příčinou defekt či nepřítomnost germinálního epitelu ve varletech. Sharif (8) navrhuje dělit azoospermie na „pretestikulární“ (případy hypogonadotropního hypogonadizmu), „testikulární“ (poruchy vývoje varletní tkáně, germinálního epitelu) a „posttestikulární“ (obstrukce vývodných semenných cest).

Pro úplnost dlužno uvést, že sexuální dysfunkce typu anejakulace nebo retrográdní ejakulace mají za následek nepřítomnost ejakulátu při orgasmu. Takový stav nazýváme **aspermie**, nebo též „suchý orgasmus“ (2).

Významnou pomůckou pro vyloučení obstrukce je přítomnost germinálních nezralých buněk v ejakulátu. Jejich výskyt zkušený spermio-
log rozpozná v nativním preparátu, lépe ovšem v barveném nátěru. Spolehlivě zjištěná přítomnost buněk germinálního epitelu v ejakulátu prokazuje komunikaci mezi varlaty a uretrou. Nepřítomnost germinálních buněk ve spermatické tekutině ovšem nemusí ještě znamenat obstrukci vývodných cest. Germinální buňky nenajdeme v ejakulátu mužů se Sertolli-cell

only syndromem (SCO), nebo při těžké poruše vyzrávání germinálního epitelu, která způsobí, že jen zcela nepatrný počet germinálních buněk se uvolňuje do seminální tekutiny.

Obstrukční azoospermie

Obstrukce chámovodů před ejakulátorním duktem je obvykle charakterizovaná normálním objemem ejakulátu, standardními fyzikálními vlastnostmi a jeho zásaditým pH, protože spermatická tekutina obsahuje odměsky měchýř-
kových žláz i prostaty. Nepřítomnost spermií je zde provázena absencí deskvamovaných buněk z germinálního epitelu. Biopstický nález ve varletní tkáni je obvykle normální. Malé množství azoospermického vodnatého ejakulátu s kyselou reakcí signalizuje pouhý prostatický sekret.

Klinické vyšetření neprokazuje známky hypogonitalizmu. Objem varlat může být zcela normální. Pečlivé sonografické vyšetření může nacházet abnormality v oblasti chámovodů, zejména cysty a pozánětlivé změny.

Etiologicky se zde uplatňují zejména vývojové poruchy chámovodů, spojené někdy s cystickou fibrózou (azoospermie se vyskytuje ve více než 90 % mužů s tímto onemocněním). Hanek, a spol. (9) našli u 20 azoospermických pacientů v 8 případech mutaci CFTR genu. U všech osmi případů autoři metodou TESE získali z varletní tkáně spermie.

Roli zde hrají rovněž následky zánětů a úrazů. Zvláštním případem obstrukční azoospermie je tak zvaný „Youngův syndrom“, kombinace kongenitální obstrukce chámovodů a chronického zánětlivého postižení sinobronchiálního (6). Obstrukční azoospermie může být samozřejmě také důsledkem řádně provedené vasktomie.

Terapie obstrukční azoospermie spočívá v **chirurgických** výkonech, které se snaží rekanalizovat uzavřené semenné cesty (epididymo-vazoanastomóza, vazo-vazoanastomóza, transuretrální resekce) (10). Nepodaří-li se tímto způsobem docílit průchodnosti semenných cest, jsou dnes k dispozici chirurgické metody získání spermií (MESA, TESE). Fertilizace spermií lze pak dosáhnout intracytoplazmatickou injekcí spermií (ICSI) (4, 11, 12, 13, 14).

Neobstrukční azoospermie

Není-li azoospermie podmíněna obstrukcí semenných cest, jedná se zpravidla o těžké postižení tvorby spermií v seminiformních kanálcích varlat. Varletní tkáň může být postižena zánětem (orchitida, epididymoorchitida), úrazem, nebo torzí varlat. Také poškozením cytostatikou terapií a/nebo radiací. Vývojové poruchy germinálního epitelu spočívají buď v jeho agenezi („Sertoli-cell-only“ syndrom, SCO), nebo v „zástavě zrání“ na úrovni spermatogonií, spermatocytů či spermatid. Porucha germinálního epitelu může mít genetický základ, spočívající zejména v poruše na dlouhém raménku chromozomu Y („azoospermický faktor“, AZF), nebo v geneticky podmíněném hypogonadizmu, jakým je například „XX-male syndrom“, nebo Klinefelterův syndrom. Genetický faktor je v literatuře poměrně shodně uváděn asi v 5 % případů kryptospermie či těžké oligozoospermie (s koncentrací spermií pod 5 mil./ml). V případech azoospermie se genetické příčiny nacházejí podstatně častěji, někdy až v 15 % případů (6, 15, 16). Poměrně často se musíme spokojit s konstatováním etiologicky nejasné, idiopatické poruchy spermiogeneze.

Zvláštním případem neobstrukční azoospermie jsou muži, trpící hypogonadotropním hypogonadizmem, ať již primárním (kongenitální, např. Kallmanův, nebo Pasqualiniho syndrom), nebo sekundárním (po nádorech v oblasti hypofýzy a hypotalamu). Tito muži s typickým tělesně pohlavním nálezem jsou dnes zpravidla v dlouhodobé péči endokrinologů. Dlouhodobým podáváním FSH a androgenů lze u hypogonadizmů poměrně často dosáhnout produkce zralých spermií (6). Také

muži s vysokou hyperprolaktinemií mohou mít projevy hypogonadizmu s těžkou poruchou plodnosti (6).

V klinickém nálezu mužů s neobstrukční azoospermii často nacházíme hypoplastická varlata. V anamnéze se vyskytují uvedená onemocnění varlat. Velmi často také oboustranný kryptorchizmus, a to podstatně častěji než u mužů s obstrukční poruchou (5, 17). V literatuře lze nalézt také údaje o příznivém vlivu operace varikokély u pacientů s neobstrukční azoospermii (18).

Spolehlivě ověřený Sertoli cell only (SCO) syndrom, nepřítomnost germinálních buněk v ejakulátu, typický nález ve varletní biopsii) není možné terapeuticky ovlivnit. Nicméně ani při biopsii ověřené lézi germinálního epitelu není vyloučen úspěch TESE, protože v některých segmentech varlat se může také v těchto případech nějaká rudimentární spermiogeneze vyskytovat (7). Podle různých autorů lze u více než třetiny mužů s azoospermii získat chirurgickými metodami z varlat (MESA, TESE) zralé spermie (12, 13). Z logiky věci plyne, že větší úspěšnost je v tomto směru u azoospermii obstrukčních, nežli u azoospermii varletních. Nicméně ani u neobstrukčních azoospermii nejsou tyto postupy bez šance (4).

V klinickém materiálu Sexuologického ústavu v Praze tvořily azoospermické spermiogramy v roce 2009 přibližně 5 % všech spermiologických náálezů (z 1 199 spermiogramů bylo 61 azoospermii). V 15 případech (25 %) byla příčina nejasná. U 15 mužů s azoospermii byla nalezena varletní hypoplazie. Největší podíl (N = 27, tedy 44 % souboru) tvořili muži po onkologické terapii. Zánět varlat a nadvarlat v anamnéze byl zjištěn u 3 mužů (5 %). Jeden muž byl po vasktomii. U 7 pacientů (11 %) byl v anamnéze kryptorchizmus, v pěti případech oboustranný, ve dvou pak jednostranný. Genetické vyšetření bylo indikováno v pěti případech. Z toho u žádného pacienta nebyla nalezena specifická genetická porucha. U 4 mužů s primárně diagnostikovanou azoospermii (6 % souboru) byly nakonec v centrifugátu semenné tekutiny nalezeny nízké koncentrace spermií. Jednalo se tedy nikoliv o azoospermii, ale o kryptospermii.

Fedder, a spol. (17) konstatovali u 100 konsektivních případů azoospermie při vyloučení mužů po vasktomii, že 72 případů byly azoospermie neobstrukční, a 28 případů obstrukční. Tito autoři jako příčinu neobstrukční azoospermie určili v 17 případech (23 % ze 72) genetickou lézi (Klinefelterův syndrom, defekt na Y chromozomu, 46XX translokaci). V 5 případech (7 %

ze 72) byly příčinou záněty či torze varlat, v 5 případech pak onkologická terapie v anamnéze. Zbytek, tedy 45 (63 % ze 72 případů) tvořily neobjasněné příčiny. Z 28 případů obstrukční azoospermie tvořily polovinu, tedy 14 případů vývojové poruchy chámovodů, spojené často s přítomností genů cystické fibrózy. Pozánětlivé obstrukce byly konstatovány u 5 případů, poúrazové rovněž u 5 případů. Neobjasněné příčiny byly konstatovány u čtyř pacientů.

Pro prognózu biologické fertility pacienta má dnes zásadní význam rozlišení skutečné azoospermie a kryptospermie u neobstruktivních případů. V některých případech se centrifugací ejakulátu daří získat u domněle azoospermických mužů menší počet spermií, které lze použít k intracytoplazmatické injekci spermií (ICIS). Tento neinvazivní postup je pro pacienta šetrnější i méně nákladný, než možnosti chirurgické (3, 14).

Podle některých autorů až v polovině případů azoospermii lze očekávat získání vitálních spermií punkcemi nadvarlat, nebo extrakcí spermií z varlat. Vzhledem k těmto datům se dnes pokus o získání spermií z varletní tkáně doporučuje prakticky každému případu infertility, spojené s azoospermii. Úspěchy, hlášené z některých pracovišť jsou opravdu pozoruhodné (4, 12, 13, 14).

V případech obstrukční azoospermie lze někdy uvažovat o chirurgické rekanalizaci vývodných cest semenných. V tomto směru poměrně dobrou prognózu mají případy pozánětlivých obstrukcí a nebo obstrukcí po vasktomii, kde lze očekávat přítomnost spermií v ejakulátu po vazoepididymoanastomóze, nebo vazo-vazoanastomóze až v 70 % případů. Zdařilá rekanalizace obstrukce chámovodů má pro pacienta významné přednosti. Zejména v to, že umožňuje biologickou plodnost dosáhnout přirozenou cestou (11, 16).

Závěr

Pokroky reprodukční medicíny dnes výrazně změnily náš přístup k hodnocení azoospermie. Infertilita mužů s tímto příznakem je dnes v některých případech zvládnutelná nasazením moderních reprodukčních technologií. Zvýšil se také význam diferenciální diagnózy mezi opravdovou azoospermii a kryptozoospermii.

Literatura

1. Foyle RH, Steiner AZ, Marshall FE, Sokol RZ. Etiology of azoospermia in a large nonreferral inner-city population. *Fertil. Steril.* 2006; 86(1): 197–199.

2. Zvěřina J. Sexuologie nejen pro lékaře. Brno: CERM, 2003.
3. Swanton A, Itani A, McVeigh E, Child T. Azoospermia: is sample centrifugation indicated? A national survey of practice and Oxford experience. *Fertil. Steril.* 2007; 88(2): 374–378.
4. Carpi A, Sabanegh E, Mechanick J. Controversies in the management of nonobstructive azoospermia. *Fertil. Steril.* 2009; 91(4): 963–970.
5. Du J, Li FH, Guo YF, Yang LM, Zheng JF, Chen B, Zhu JS, Liu QA. Differential Diagnosis of Azoospermia and Etiological Classification of Obstructive Azoospermia: Role of Scrotal and Transrectal US. *Radiology* 2010; 256(2): 493–503.
6. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds). *Andrology, Male Reproductive Health and Dysfunction*. Heidelberg: Springer, 2010: 629 s.
7. Robin G, Boitrelle F, Leroy X, Peers MC, Marcelli F, Rigot JM, Mitchell V. Assessment of azoospermia and histological evaluation of spermatogenesis. *Annales de Pathologie* 2010; 30(3): 182–195.
8. Sharif K. Reclassification of azoospermia: the time has come? *Human Reproduction* 2000; 15(2): 237–238.
9. Hanek P, Vilimková Š, Potužníková P. Azoospermie u nosičů mutace CFTR genu. *Andrologický kongres, Štířín 2006*, sborník, s. 66.
10. Pacík D. Možnosti urologa v rekonstrukci obstrukce semenných cest. 1. mezinárodní andrologický kongres v ČR, Štířín, Sborník, 2006: s. 40.
11. ASRM (American Society for Reproductive Medicine): The management of infertility due to obstructive azoospermia. *Fertil. Steril.* 2008; 90(Suppl. 3): 121–124.
12. Heráček J, Sobotka V, Urban M, Kuncová J, Lukeš M, Zachoval R, Záleský M. MESA a TESE v léčbě nonobstrukční azoospermie. *Česká urologie* 2003; 7(3): 26.
13. Kočí K, Trnková M, Mrázek M, Teplá O, Jarolímková K, Cardová A, Juliš I, Hybnerová L, Jirmanová J, Pecka T. Taktika chirurgické léčby mužské infertility. *Čes. Gynek.* 2001; 3: 166–170.
14. Nicopoullos JDM, Gilling-Smith C, Almeida PA, Norman-Taylor J, Grace I, Ramsay JWA. Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men. *Fertil. Steril.* 2004; 82(3): 691–701.
15. Kolářová J, Vrtěl R, Vodička R, Čapková P, Šantavý J. Mikrodelece faktorů azoospermie jako jedna z příčin mužské infertility. *Čas. Lék. Čes.* 2003; 142(4): 211–215.
16. O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male infertility: a review. *Fertil. Steril.* 2010; 93(1): 1–12.
17. Fedder J, Crüger D, Oestergaard B, Petersen GB. Etiology of azoospermia in 100 consecutive nonvasectomized men. *Fertil. Steril.* 2004; 82(5): 1463–1465.
18. Weedin JW, Khera M, Lipshultz LI. Varicocele Repair in Patients With Nonobstructive Azoospermia: A Meta-Analysis. *J. Urology* 2010; 183(6): 2309–2314.

Článek přijat redakcí: 15. 9. 2010
Článek přijat k publikaci: 11. 10. 2010

doc. MUDr. Jaroslav Zvěřina, CSc.

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