

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V10190550

Varicocele testis

Ulla Nordström Joensen^{1, 2}, Christian Fuglesang S. Jensen³, Majken Højrup Wiborg⁴, Grzegorz Fojecki⁵ & Mikkel Fode^{2, 6}

1) Urologisk Klinik, Rigshospitalet, 2) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 3) Afdeling for Urinvejs sygdomme, Herlev og Gentofte Hospital, 4) Urologisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg, 5) Urinvejskirurgisk Afdeling, Sygehus Sønderjylland, Sønderborg, 6) Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Ugeskr Læger 2020;182:V10190550

HOVEDBUDSKABER

- Diagnosen kan stilles klinisk hos 15% af alle mænd, hvoraf kun nogle har symptomer.
- Varicocele er associeret med nedsat sædkvalitet, og operation kan bedre symptomer, sædparametre og graviditetsrater.
- Operation anbefales kun hos mænd, der har væsentlige gener eller påvirket testikelfunktion.

Varicocele testis er en tilstand med varikøs dilatation af plexus pampiniformis og kollaterale vener, som drænerer skrotalindholdet. Det danske navn »årebrot« er således noget misvisende, da tilstanden intet har med brok at gøre. Varicocele kan ses som et tilfældigt fund uden klinisk betydning, men det giver hos nogle mænd symptomer i form af smerter, tyngdefornemmelse eller trykken ved varicocelet. Hos mænd, der har væsentlige gener, er der behandlingsindikation. Varicocele er også associeret med nedsat testikelfunktion, men indikationen for behandling på denne baggrund er omdiskuteret. Vi gennemgår her diagnostik, forekomst, betydning for testikelfunktion og behandling.

DIAGNOSTIK

Diagnosen stilles ved klinisk undersøgelse med inspektion og palpation af skrotalindhold. Her undersøges for asymmetri og dilaterede vener i scrotum »worms in a bag«. Undersøgelsen bør udføres med patienten stående og herefter med brug af Valsalvas manøvre for at opnå fyldning af de dilaterede vener. Klinisk varicocele kan inddeles i sværhedsgrad 1-3 (**Tabel 1**). »Subklinisk varicocele«, som kun kan erkendes ved brug af Doppler-ultralydskanning, er beskrevet i litteraturen, men betragtes som klinisk betydningsløs. Da der ved klinisk undersøgelse ikke er

objektive mål for gradering af varicocele, er der betydelig inter- og intraobservatørvariation i både diagnostik og gradering af varicocele [1, 2]. Dette skal have in mente ved både tolkning af den tilgængelige litteratur, og før beslutning for eller imod behandling tages.

TABEL 1 / Inddeling af varicocele ved undersøgelse med patienten i oprejst position.

Grad	Beskrivelse
0: subklinisk	Hverken palpabel eller synlig i hvile eller ved Valsalvas manøvre men udelukkende erkendelig ved Doppler-ultralydskanning
1	Palpabel kun ved brug af Valsalvas manøvre
2	Palpabel i hvile men ikke synlig
3	Både synlig og palpabel i hvile

FOREKOMST

Omkring 15% af de yngre mænd i den generelle befolkning har et klinisk varicocele [3], hvoraf de fleste ikke giver symptomer. Samme prævalens findes fra undersøgelser af børn og unge omkring puberteten [4]. Tilstanden er hyppigst hos høje slanke mænd, og prævalensen blandt mænd med BMI over 30 er kun ca. 10% [3]. Om den lavere prævalens hos overvægtige skyldes karatomiske forhold, eller om en tykkere skrotalhud gør det sværere at erkende et klinisk varicocele, er uvist. Tilstanden er sjældnere blandt mænd med god sædkvalitet [5] og hyppigere, 35-45%, hos både primært og sekundært infertile mænd [6, 7], afhængigt af den undersøgte population. Udredning af mandlig infertilitet omfatter klinisk undersøgelse, ultralydundersøgelse af scrotum og testikler, sædanalyse (mindst to prøver, hvis den første er abnorm) samt blodprøve for bestemmelse af kønshormoner og eventuelt genetisk udredning [8]. Varicocele er den hyppigst påviste forklarende faktor ved systematisk udredning af mandlig infertilitet og ofte den eneste potentielt reversible [7]. Blandt mænd med azoospermi har kun 16% klinisk varicocele [7]. Da dette svarer til prævalensen i baggrundsbefolkningen, vil de fleste tilfælde af azoospermi ikke kunne tilskrives varicocele. Der bør i disse tilfælde foretages yderligere systematisk udredning for anden årsag, f.eks. genetiske årsager som Klinefelters syndrom eller mikrodeletioner på Y-kromosomet, hvor behandling af varicocele ikke kan forventes at bedre sædkvaliteten.

Langt overvejende findes varicocele unilateralt på venstre side, og kun hos ca. 1% bilateralt. Ganske få mænd har isoleret højresidigt varicocele [3], og i de tilfælde anbefales udredning med ultralydskanning eller CT af abdomen for processer, som forårsager venøs afløbshindring, f.eks. en ipsilateral nyretumor. Ligeledes anbefales udredning ved varicocele, der ikke svinder i liggende stilling, eller som udvikles efter puberteten. Disse anbefalinger hviler dog på kasuistisk evidens.

ÆTIOLOGI

Anatomiske forhold er formentlig årsag til, at højresidigt varicocele forekommer langt sjældnere end venstresidigt. Højre vena spermatica interna løber med en lille vinkel ind i vena cava, mens venstre vena spermatica interna løber vinkelret ind i venstre nyrevene, hvilket resulterer i højere hydrostatisk tryk på venstre side. En såkaldt »nutcracker effect« kan desuden forekomme, hvor venstre nyrevene delvist komprimeres mellem aorta og arteria mesenteria superior. Endelig kan en rumopfyldende proces i retroperitoneum forårsage tryk på vena spermatica interna.

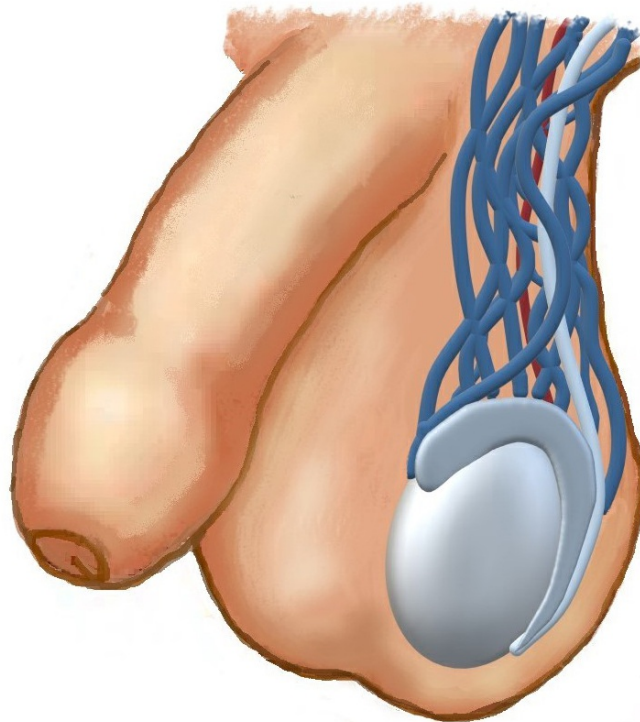
Årsagssammenhængen mellem varicocele og nedsat testikelfunktion er fortsat uklar, men medvirkende menes at være øget temperatur i scrotum, øget venøst tryk, hypoksi, reflux af katekolaminer og akkumulering af toksiske stoffer inklusive frie radikaler [9]. Formentlig er der tale om en multifaktoriel ætiologi, hvor skadelige effekter helt eller delvist kan kompenseres hos de fleste mænd med varicocele.

VARICOCELE OG TESTIKELFUNKTION

I uselekerede grupper af mænd er alle grader af klinisk varicocele associeret med nedsat testikelvolumen og nedsat sædkvalitet, det gælder både sædkoncentration, totalt antal sædceller i ejakulatet samt motilitet og procentdel morfologisk normale sædceller [3]. Den gennemsnitlige sædkoncentration hos mænd med grad 3-varicocele er halveret i forhold til sædkoncentrationen hos mænd uden klinisk varicocele, og 55% af mænd med grad 3-varicocele har sædkvalitet under WHO's referenceområde for fertile mænd [3, 10]. Yngre mænd med varicocele har gennemsnitligt højere niveau af follikelstimulerende hormon og lavere niveau af inhibin B i serum, hvilket begge tyder i retning af dårligere spermatogenese. Niveaulet af luteiniserende hormon synes at være lidt højere hos mænd med tilfældigt opdaget varicocele end hos mænd uden varicocele, men der er ingen eller kun minimal forskel i testosteronniveau hos mænd med og uden varicocele, hvilket tyder på intakt Leydigcellefunktion hos yngre mænd med varicocele. I et tidligere studie med mænd med varicocele fandt man niveaulet af serumtestosteron signifikant lavere hos infertile mænd over 30 år end hos infertile mænd under 30 år [5], hvilket kunne tyde på et fald i Leydigcellefunktionen over tid hos mænd med varicocele. Dette understøttes af, at der er påvist bedring af Leydigcellefunktion hos mænd efter mikrokirurgisk behandling af varicocele [11]. Det er uvist, om varicocele hos alle er en fremadskridende tilstand, og det vides ikke, om der er

fordele ved tidlig behandling. Hos en gruppe infertile mænd med og uden varicocele, som blev fulgt i 15 år efter fertilitetsudredning, er det påvist, at både frit testosteron og sædkvalitet hos de fleste falder, og at dette fald er mere udtalt jo lavere sædkvalitet, de havde til at starte med [12]. Derimod fandt man i et tidligere studie uændret sædkvalitet hos mænd, der havde haft varicocele i over otte år [13].

Fertile mænd med varicocele har lidt dårligere sædkvalitet end fertile mænd uden varicocele, men tiden til at opnå graviditet synes ikke at være forskellig for fertile mænd med eller uden varicocele [14]. Dette tyder på, at selvom varicocele har en betydning for sædkvaliteten hos mange mænd, påvirker det langt fra alle. Forekomsten af varicocele synes at være konstant fra gamle til nye studier [4] og synes derfor ikke at korrelere med de ændringer i sædkvalitet, som er set i flere populationer over tid [15].



Venstresidigt varicocele. (Tegning: *Ulla Nordström Joensen*).

BEHANDLING

Der bør kun tages stilling til behandlingsindikation for varicocele ved fertilitetsproblemer eller nedsat sædkvalitet efter optagelse af en grundig anamnese og klinisk undersøgelse samt relevant udredning for genetiske eller hormonelle årsager til infertilitet med henblik på at identificere eventuelle medvirkende faktorer [8]. Ligeledes skal en eventuel partner udredes, så en kvindelig faktor kan medtages i vurdering af, om en varicoceleoperation kan forventes at afhjælpe et pars fertilitetsproblem. Der er indikation for varicocelektomi ved dokumenteret infertilitet

(uhonoreret graviditetsønske i mere end et år), klinisk varicocele og nedsat sædkvalitet [16].

Interventionsradiologiske procedurer med antegrad eller retrograd sklerosering af vena spermatica eller kirurgisk behandling med laparoskopisk ligering af vena spermatica eller ingvinal/subingvinal ligering af vener i plexus pampiniformis med eller uden mikrokirurgisk teknik [17, 18] er alle velafprøvede metoder. De indebærer forskellig risiko for komplikationer såsom forbigående hævelse, smerter i op til seks måneder, infektion, hydrocele og recidiv samt en lille risiko for alvorlige komplikationer som tab af testikel eller skade på ductus deferens. Subingvinal mikrokirurgisk varicocelektomi foretages med en lille incision lige under annulus inguinalis superficialis, og funiklen lukkes frem, frilægges og gennemgås under mikroskop. Venerne i funiklen identificeres, deles og liggeres, og arterie og lymfekar skånes ved brug af et operationsmikroskop. Med denne operationsteknik ses der effekt med bedring af symptomerne hos op til 90% af patienterne ved tremånedersopfølgning. Der er en komplikationsrate på 0-4% i erfarne hænder og en meget lille recidivrisiko [19, 20]. Mikrokirurgisk korrektion af varicocele må derfor anbefales, hvor den er tilgængelig [21].

I de fleste studier af effekten af varicocelektomi på testikelfunktionen ser man på surrogatmål for fertilitet, som oftest sædkvalitet, hvor der ses moderat effekt af varicocelektomi på både sædkoncentration og spermatozoernes motilitet [22]. Der er dog nogen evidens for, at behandling kan bedre fertilitetsraten [23], hvor behandling af klinisk varicocele hos mænd med oligozoospermi eller azoospermi ser ud til at bedre chancen for et levendefødt barn og graviditetschancen ved fertilitetsbehandling. For mænd, som fortsat har azoospermi efter varicocelebehandling, kan chancen for invasiv udhentning af levende sædceller formentlig bedres [24]. I en metaanalyse af flere randomiserede studier påviste man en bedring i testikelvolumen hos børn og antal sædceller i ejakulatet hos drenge, der var omkring puberteten og fik foretaget enten radiologisk eller kirurgisk behandling, end hos drenge, der fik konservativ behandling [25]. Evidens for bedring af egentlige fertilitetsparametre efter behandling af varicocele hos børn og drenge omkring puberteten mangler [26]. Behandling af børn eller unge med varicocele uden symptomer er derfor behæftet med en betydelig risiko for overbehandling.

Ud fra den tilgængelige evidens har European Association of Urology udarbejdet retningslinjer for behandling af varicocele (**Tabel 2**).

Der mangler fortsat afklaring af, hvilke subgrupper af infertile mænd eller par, der får gavn af operation for varicocele. Men 45% af ellers raske mænd med varicocele grad 3 har sædkvalitet, der ligger inden for WHO's referenceområde for fertile mænd [3]. Det står derfor klart, at en profylaktisk tilgang vil have store socioøkonomiske konsekvenser og medføre betydelig overbehandling, da mange mænd med varicocele ikke vil opleve problemer med fertilitet, og ikke alle tilfælde af infertilitet hos mænd med varicocele kan afhjælpes med operation.

TABEL 2 / Guidelines for behandling af klinisk varicocele i henhold til The European Association of Urology [27].

Behandling	Styrke af evidens
Varicocele i pubertetsalderen behandles hvis der på samme side er reduceret testisvolumen eller tegn på tiltagende nedsættelse af testisfunktion	Svag
Varicocele hos infertile mænd med normal sædkvalitet eller kun subklinisk varicocele behandles ikke	Stærk
Varicocele hos mænd med nedsat sædkoncentration og uden anden forklaring på infertilitet behandles	Svag

KONKLUSION

Varicocele findes hos ca. 15% af alle mænd, hyppigere hos infertile end hos fertile mænd. Tilstanden kan være forbundet med subjektive gener eller nedsat fertilitet, og i disse tilfælde bør behandling overvejes. Diagnosen stilles ved en klinisk undersøgelse. Varicocele inddeles i sværhedsgrad 1-3, hvor stigende grad er associeret med dårligere sædkvalitet. Ved klinisk varicocele er der evidens for behandlingseffekt på både symptomer, sædparametre og graviditetsrater. Operation med mikrokirurgisk teknik synes at give den laveste forekomst af recidiv og komplikationer.

KORRESPONDANCE: *Ulla Nordström Joensen*. E-mail: ulla.nordstroem.joensen@regionh.dk

ANTAGET: 24. marts 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 4. maj 2020

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Varicocele testis

Ulla Nordström Joensen, Christian Fuglesang S. Jensen, Majken Højrup Wiborg, Grzegorz Fojecki

& Mikkel Fode:

Ugeskr Læger 2020;182:V10190550

In this review, we discuss varicocele testis, which is found in 15% of men from the general population, but more frequently in infertile populations. It can cause physical symptoms or impaired fertility. Varicocele severity is graded 1-3 by clinical examination, and increasing grade is associated with poorer semen quality. Treatment effect on symptoms and fertility has been documented. A microsurgical approach seems to have the best outcome in terms of lowest frequency of recurrence and complication. Treatment of this common condition is recommended only in patients with symptoms or evidence of affected testicular function.

LITTERATUR

1. Carlsen E, Andersen AG, Buchreitz L et al. Inter-observer variation in the results of the clinical andrological examination including estimation of testicular size. *Int J Androl* 2000;23:248-53.
2. Shakeri S, Malekmakan L, Manaheji F et al. Inter-observer agreement on varicoceles diagnosis among patients referred to Shiraz Namazi Hospital. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2018;16:649-52.
3. Damsgaard J, Joensen UN, Carlsen E et al. Varicocele is associated with impaired semen quality and reproductive hormone levels: a study of 7035 healthy young men from six European countries. *Eur Urol* 2016;70:1019-29.
4. Steeno O, Knops J, Declerck L et al. Prevention of fertility disorders by detection and treatment of varicocele at school and college age. *Andrologia* 1976;8:47-53.
5. World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 1992;57:1289-93..
6. Jarow JP, Coburn M, Sigman M. Incidence of varicoceles in men with primary and secondary infertility. *Urology* 1996;47:73-6.
7. Punab M, Poolamets O, Paju P et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod* 2017;32:18-31.
8. Nordkap L, Carlsen E, Fedder J et al. Mandlig infertilitet. *Ugeskr Læger* 2012;174:2444-8.
9. Naughton CK, Nangia AK, Agarwal A. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Hum Reprod Update* 2001;7:473-81.
10. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5. ed. WHO Press, 2010.
11. Cayan S, Kadioglu A, Orhan I et al. The effect of microsurgical varicocelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU Int* 1999;84:1046-9.
12. Olesen IA, Joensen UN, Petersen JH et al. Decrease in semen quality and Leydig cell function in infertile men: a longitudinal study. *Hum Reprod* 2018;33:1963-74.
13. Lund L, Larsen SB. A follow-up study of semen quality and fertility in men with varicocele testis and in control subjects. *Br J Urol* 1998;82:682-6.
14. Redmon JB, Drobnis EZ, Sparks A et al. Semen and reproductive hormone parameters in fertile men with and without varicocele. *Andrologia* 2019;51:e13407.
15. Levine H, Jorgensen N, Martino-Andrade A et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and

- meta-regression analysis. *Hum Reprod Update* 2017;23:646-59.
16. Jensen CFS, Ostergren P, Dupree JM et al. Varicocele and male infertility. *Nat Rev Urol* 2017;14:523-33.
 17. Ghanem H, Anis T, El-Nashar A et al. Subinguinal microvaricocelectomy versus retroperitoneal varicocelectomy: comparative study of complications and surgical outcome. *Urology* 2004;64:1005-9.
 18. Watanabe M, Nagai A, Kusumi N et al. Minimal invasiveness and effectivity of subinguinal microscopic varicocelectomy: a comparative study with retroperitoneal high and laparoscopic approaches. *Int J Urol* 2005;12:892-8.
 19. Fode M, Sønksen J, Mikines KJ, Holm M, Sommer P, Kristensen JK. Mikrokirurgisk varicoceleoperation: en retrospektiv opgørelse af danske resultater. *Ugeskr Læger* 2009;171:3421-4.
 20. Jungwirth A, Gogus C, Hauser G et al. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. *Andrologia* 2001;33:71-4.
 21. Ding H, Tian J, Du W et al. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2012;110:1536-42.
 22. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol* 2011;60:796-808.
 23. Kroese AC, de Lange NM, Collins J et al. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD000479.
 24. Kirby EW, Wiener LE, Rajanahally S et al. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2016;106:1338-43.
 25. Locke JA, Noparast M, Afshar K. Treatment of varicocele in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr Urol* 2017;13:437-45.
 26. Silay MS, Hoen L, Quadackaers J et al. Treatment of varicocele in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. *Eur Urol* 2019;75:448-61.
 27. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z et al. The EAU male infertility guidelines 2017. <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/> (20. sep 2019).