

**KHẢO SÁT SỰ MẤT ĐOẠN TRÊN NHIỄM
SẮC THỂ Y Ở NHỮNG BỆNH NHÂN
KHÔNG TINH TRÙNG KHÔNG DO BẾ TẮC
VÀ THIỂU TINH NẶNG**

BS. Nguyễn Xuân Quý

Phòng khám Nam khoa Bệnh viện Từ Dũ

MỞ ĐẦU

- ❖ Hiện nay nhiều trung tâm HTSS trên thế giới, xét nghiệm mất đoạn trên NST Y vẫn chưa được thực hiện một cách thường quy, điều này gây khó khăn cho:
 - Công tác tư vấn về di truyền.
 - Tiên lượng lấy được tinh trùng để làm ICSI.
- ❖ Mất đoạn nhỏ trên nhánh dài của Y (Yq_{11}) được xem là nguyên nhân bất thường di truyền, đứng thứ 2 sau hội chứng Klinefelter gây tổn hại quá trình sinh tinh, đưa đến không tinh trùng hoặc thiếu tinh nặng.

MỞ ĐẦU (tt)

- ❖ Các vùng mất đoạn AZFa, AZFb, AZFc sẽ có tiên lượng lấy tinh trùng khác nhau. Các trường hợp mất đoạn AZFc và 1 phần AZFb thì khả năng lấy có tinh trùng khoảng 50%, trong khi đó các bệnh nhân bị mất hoàn toàn đoạn AZFb thì khả năng này gần như bằng 0.
- ❖ Khảo sát sự mất đoạn trên Y cũng rất quan trọng ở bệnh nhân thiếu tinh vì số lượng tinh trùng có thể giảm dần theo thời gian ở nam giới mất đoạn AZFc.
- ❖ Người cha bị mất đoạn NST Y có thể di truyền khiếm khuyết di truyền này cho con trai họ.
- ❖ Khảo sát mất đoạn trên Y đặc biệt quan trọng, không những trong chẩn đoán căn nguyên gây suy giảm sự sinh tinh mà còn cung cấp cho chúng ta những thông tin cần thiết trong điều trị và dự hậu của trẻ trai sinh ra sau này.

TỔNG QUAN Y VẤN

- ❖ Nhiệm sắc thể Y còn nguyên vẹn là rất cần thiết cho sự phát triển bình thường của hệ sinh sản ở nam giới.
- ❖ Gen SRY nằm trên phần xa của nhánh ngắn của Y đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành tuyến sinh dục thời kỳ phôi thai.
- Mất nhánh ngắn \Rightarrow khuyết khuyết gen SRY \Rightarrow rối loạn biệt hóa tuyến sinh dục ở thời kỳ phôi thai \Rightarrow giống hội chứng Turner, suy sinh dục nguyên phát.

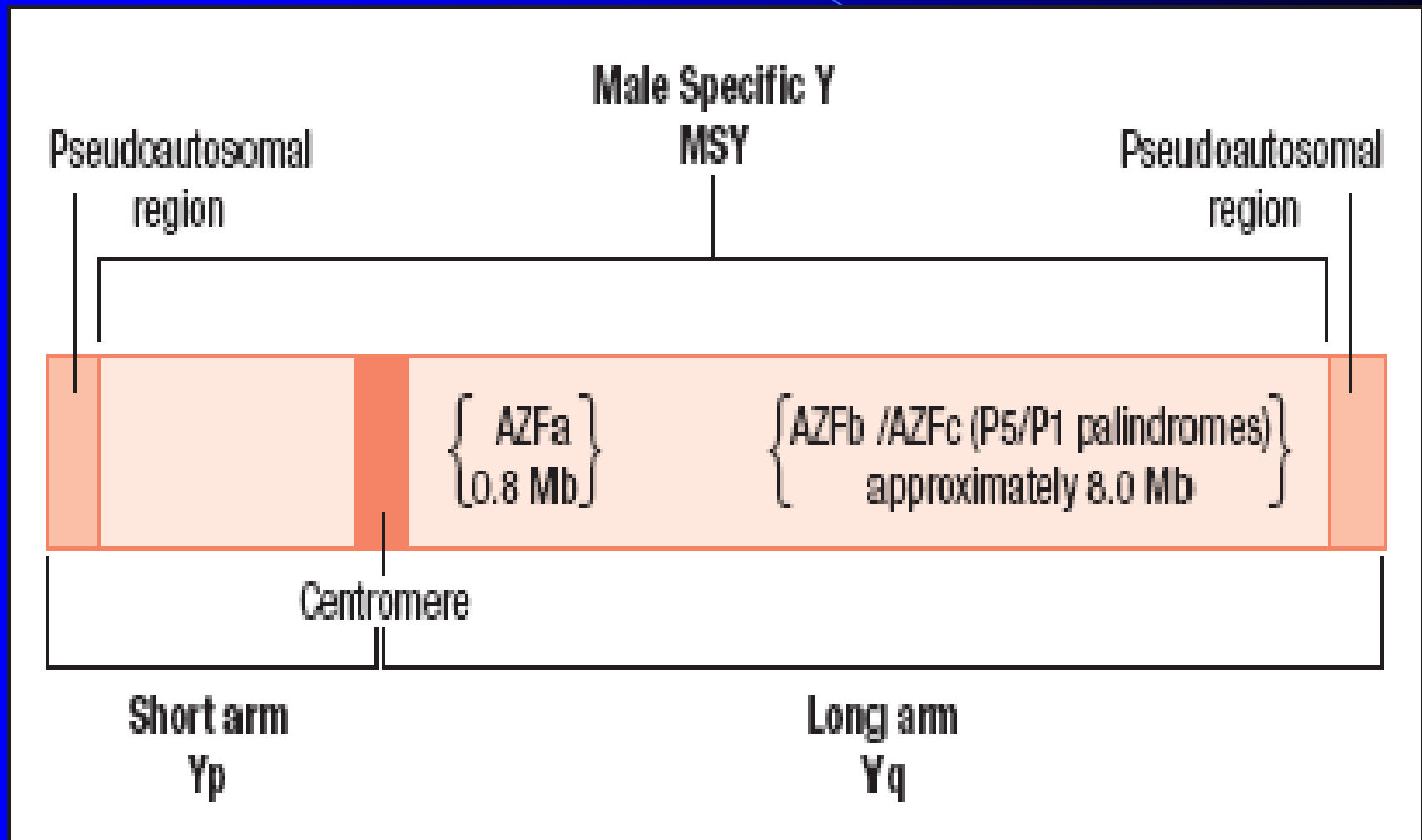
TỔNG QUAN Y VẤN (tt)

- ❖ Nhánh dài của Y là một bộ phận đặc biệt quan trọng trong sự sinh tinh.
- Mất đoạn trên nhánh dài thì kiểu hình vẫn là nam, tuy nhiên tùy theo đoạn mất dài hay ngắn mà quá trình sinh tinh bị ảnh hưởng theo nhiều mức độ khác nhau.
- Sự mất đoạn kéo dài đến dải gần của nhánh dài Y (dải Y_{q11}), vì dải này chứa nhiều gen hoạt hóa \Rightarrow không có tinh trùng hoặc thiếu tinh rất nặng.

TỔNG QUAN Y VẤN (tt)

- **Mất đoạn nhỏ trên Y:**
- ❖ Tiepolo và Zuffardi 1976 lần đầu tiên mô tả 6 người nam không tinh trùng bị mất đoạn xa của Y_{q11} .
- ❖ Mất đoạn nhỏ Y_{q11} : 15-20% không tinh trùng không do bất tặc (hội chứng chỉ có tế bào Sertoli, hội chứng đình trệ quá trình sinh tinh,...), 7-10% thiếu tinh nặng nguyên phát.
- ❖ Gồm 3 vùng AZF (azoospermic factor): AZF_a , AZF_b , AZF_c .

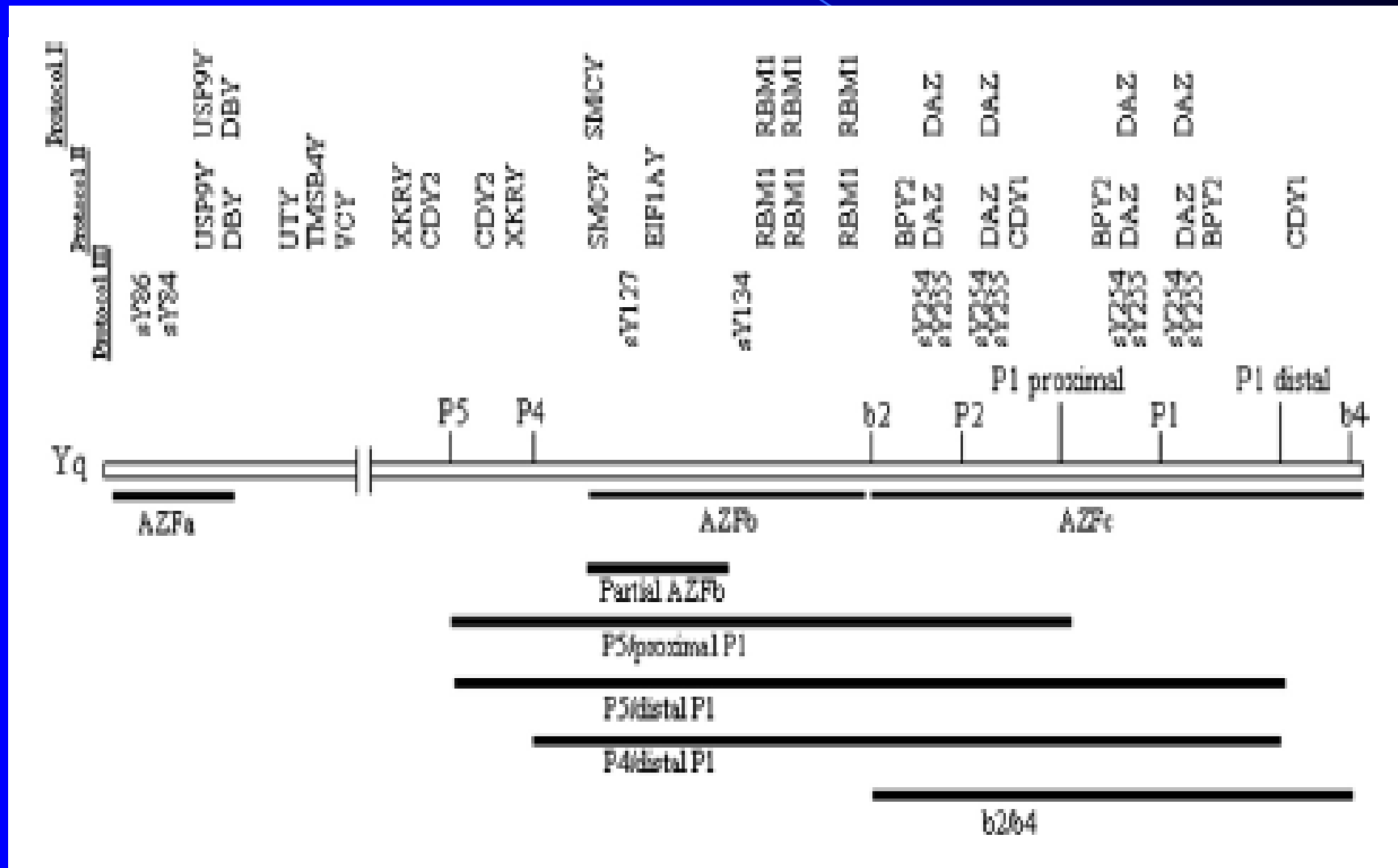
Sơ đồ nhiễm sắc thể Y với các vùng AZF_a , AZF_b và AZF_c



TỔNG QUAN Y VẤN (tt)

- ❖ Một nghiên cứu trên 4800 bệnh nhân mất đoạn Y: 70% mất đoạn trong AZF_c , 25% trong AZF_b , 5% trong AZF_a .
- ❖ European Academy of Andrology (EAA) và European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) sử dụng bộ mồi để phát hiện mất đoạn Y_{q11} : sY84, sY86 cho AZF_a ; sY127, sY134 cho AZF_b và sY254, sY255 cho AZF_c với SRY và ZFY/ZFX làm bộ chứng.

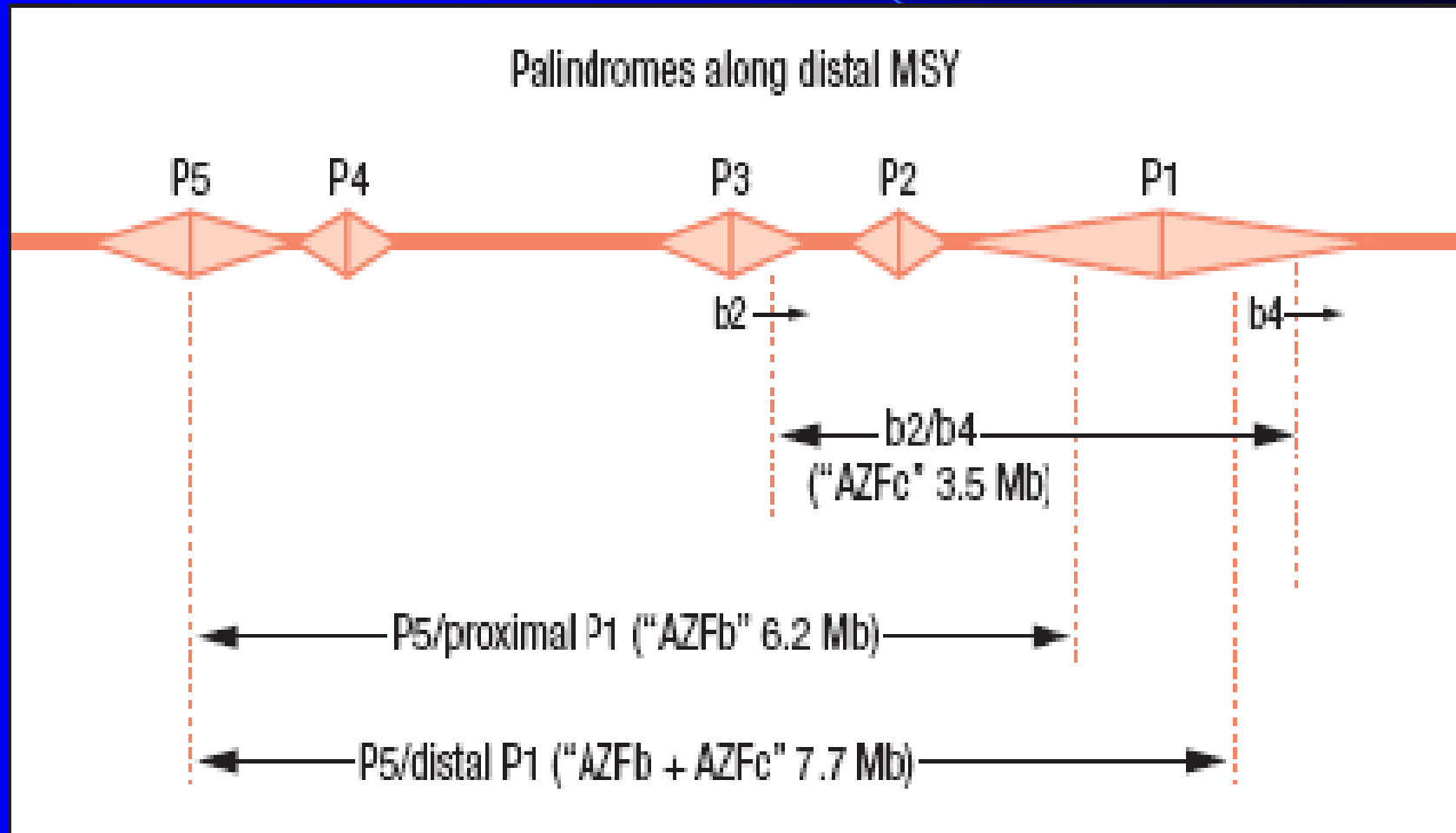
Sơ đồ phân bố các vùng AZF_a , AZF_b , AZF_c , với các đoạn môi tương ứng (theo Teng. Gene screen for Y chromosome deletion. Fertil Steril 2007)



TỔNG QUAN Y VĂN (tt)

- ❖ Các dạng lâm sàng:
 - Mất toàn bộ AZF_b : sự sinh tinh bị đình trệ ở giai đoạn tinh bào hay ở giai đoạn tinh tử (Vogt và cs 1996).
 - Mất đoạn trong vùng AZF_a : hội chứng chỉ có tế bào Sertoli type I (Krausz và Mc Elreavey 1999).
 - Mất đoạn trong vùng AZF_c : hội chứng chỉ có tế bào Sertoli type II.
 - Mất đoạn trong vùng AZF_c hay AZF_b : thiếu tinh nạng.

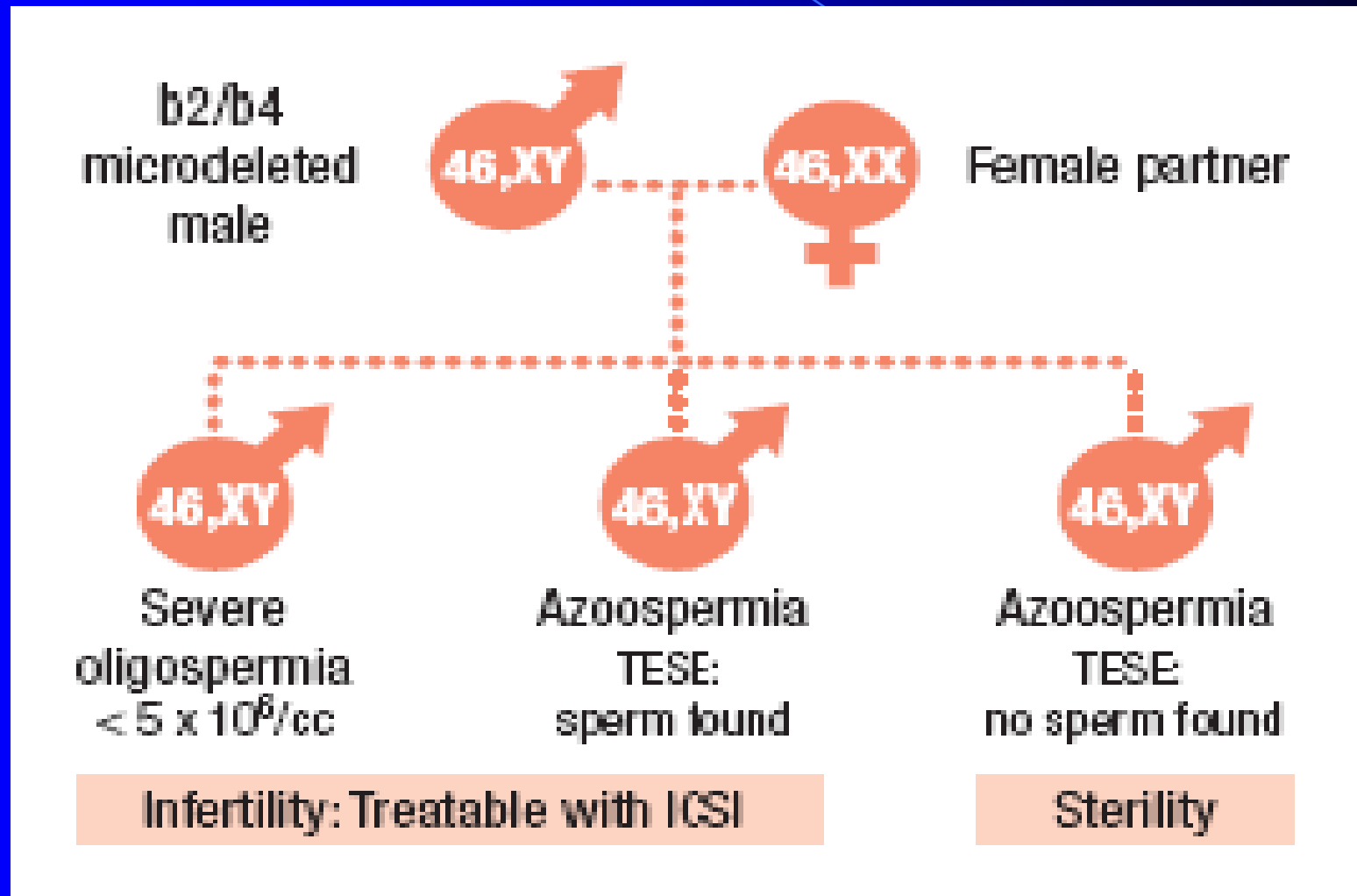
Sơ đồ các vùng AZF_b và AZF_c với chuỗi DNA kéo dài từ chuỗi P5 đến chuỗi P1



TỔNG QUAN Y VĂN (tt)

- ❖ Nam giới bị mất đoạn trong vùng AZFc bị thiếu tinh năng hoặc không có tinh trùng khi xuất tinh nhưng tiên lượng lấy tinh trùng qua phẫu thuật rất tốt (khoảng 70% các trường hợp này có tinh trùng khi xuất tinh hoặc khi phẫu thuật), ngược lại, những trường hợp bị mất đoạn trong vùng AZFa hay AZFb thì khả năng lấy tinh trùng gần như bằng 0. May mắn thay, trường hợp mất đoạn AZFc chiếm tỉ lệ cao nhất.

Khả năng sinh sản của người nam bị mất đoạn trong vùng AZF_c



TỔNG QUAN Y VĂN (tt)

- ❖ Trước một bệnh nhân không tinh trùng không do bế tắc, ta phải làm gì ?
- Khảo sát sự mất đoạn trên Y trước khi có những can thiệp sâu hơn như làm TESE chẳng hạn.
- Tư vấn nguy cơ di truyền cho con trai để:
 - ☞ Có thể giải pháp xin tinh trùng từ ngân hàng.
 - ☞ Chọn chuyển phôi là nữ.

Trung Tâm Đào Tạo BDCBYT TpHCM
Bộ môn Sinh Hóa
520 Nguyễn Tri Phương, Q.10

2105/11/05
TT70N
PTN Sinh Học Phân Tử
LABO DE DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE
ĐT: 0989014188 (BS Hiền)

Số: DEY GC 004 / 05
Tp Hồ Chí Minh, ngày 23 tháng 4 năm 2005

PHIẾU KẾT QUẢ NHIỄM SẮC THỂ Y(+)

Họ tên bệnh nhân: **TRƯƠNG VĂN TH** Tuổi: **48**
Họ tên vợ bệnh nhân: **PHẠM THỊ HỒNG H** Tuổi: **43**
Địa chỉ: Gia Lai
BS chỉ định: BS Quý

PHÂN TÍCH DNA

Phát hiện mất đoạn nhiễm sắc thể Y với các đoạn mỗi sY86, sY127, sY254, sY84, sY134, sY255 (vùng AZFa, AZFb, AZFc) bằng phương pháp sinh học phân tử.

KẾT QUẢ : Có hiện tượng mất đoạn tại các đoạn sY254 và sY255 của vùng AZFc trên nhiễm sắc thể Y.

KẾT LUẬN

Có hiện tượng mất đoạn tại các đoạn sY254 và sY255 của vùng AZFc trên nhiễm sắc thể Y. Đây có thể là nguyên nhân gây vô tinh ở bệnh nhân nếu như đột biến trên không tìm thấy ở cha và anh em trai (không hiếm muộn).
Đề nghị thực hiện lại xét nghiệm này một lần nữa để xác minh nếu như đây là lần xét nghiệm đầu tiên.



1,5: chứng nam
2,6: **bệnh nhân**
3,7: chứng nữ
4,8: chứng âm

Trung Tâm Đào Tạo
Bộ môn Sinh Hóa
PTN SINH HỌC PHÂN TỬ

ThS BS Đỗ Như Hiền

trường hợp
bệnh nhân
không tinh
trùng do mất
đoạn nhiễm
sắc thể Y
trong vùng
AZF_c

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

- Khảo sát mối tương quan của các dạng lâm sàng không tinh trùng không do bế tắc, gần như không có tinh trùng khi xuất tinh và thiếu tinh nặng với các loại mất oạn AZFa, AZFb, AZFc trên NST Y

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- ❖ Nghiên cứu mô tả cắt ngang, được thực hiện tại khoa hiếm muộn BV Từ Dũ từ tháng 01/2008-01/2010.
- ❖ Bệnh nhân không tinh trùng không do bế tắc, gần như không có tinh trùng và thiếu tinh nặng (loại trừ các trường hợp tinh hoàn teo (thể tích tinh hoàn dưới 6ml), tinh hoàn ẩn và giãn tĩnh mạch thừng tinh)- có dự định làm ICSI được tiến hành đo thể tích tinh hoàn, nồng độ FSH huyết thanh và khảo sát mất đoạn AZF trên NST Y và cuối cùng là được vi phẫu thuật lấy tinh trùng (nếu cần thiết).

CỖ MẪU

- Tần suất mất đoạn trên Y ở nhóm thiếu tinh nặng khoảng 7%
- Tần suất mất đoạn trên Y ở nhóm không tinh trùng không do bố tặc khoảng 15%
- Công thức tính cỡ mẫu

$$n = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} P (1-P)}{d^2}$$

⇒ cỡ mẫu là $n = 296$

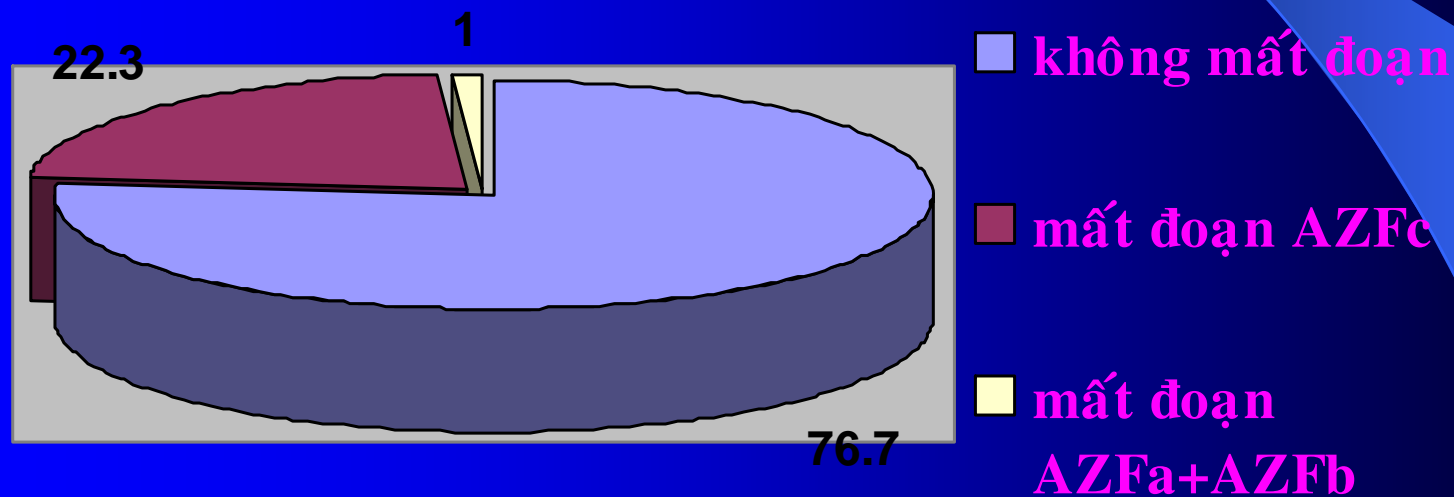
KẾT QUẢ

- Tuổi TB của bệnh nhân: 35.34 ± 6.45
 - Nhỏ nhất: 26
 - Lớn nhất: 56

Phân loại TT	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Không TT	132	44%
Gần như không TT	63	21%
Thiếu tinh nặng	105	35%

KẾT QUẢ (tt)

- Tần suất các loại mất đoạn trên Y:



KẾT QUẢ (tt)

Bảng crosstab Phân loại TT * phân loại deletion Y			Phân loại Del Y			Tổng cộng
			không mất đoạn	Mất AZFc	Mất AZFa + AZFb	
Phân loại tinh trùng	azoospermia	Số bệnh nhân	81	51	0	132
		Tỉ lệ %	61.4%	38.6%	0.0%	100.0%
	cryptozoospermia	Số bệnh nhân	47	13	3	63
		Tỉ lệ %	74.6%	20.6%	4.8%	100.0%
	oligozoospermia	Số bệnh nhân	102	3	0	105
		Tỉ lệ %	97.1%	2.9%	0.0%	100.0%
Tổng cộng		Số bệnh nhân	230	67	3	300
		Tỉ lệ %	76.7%	22.3%	1.0%	100.0%

P = 0.000

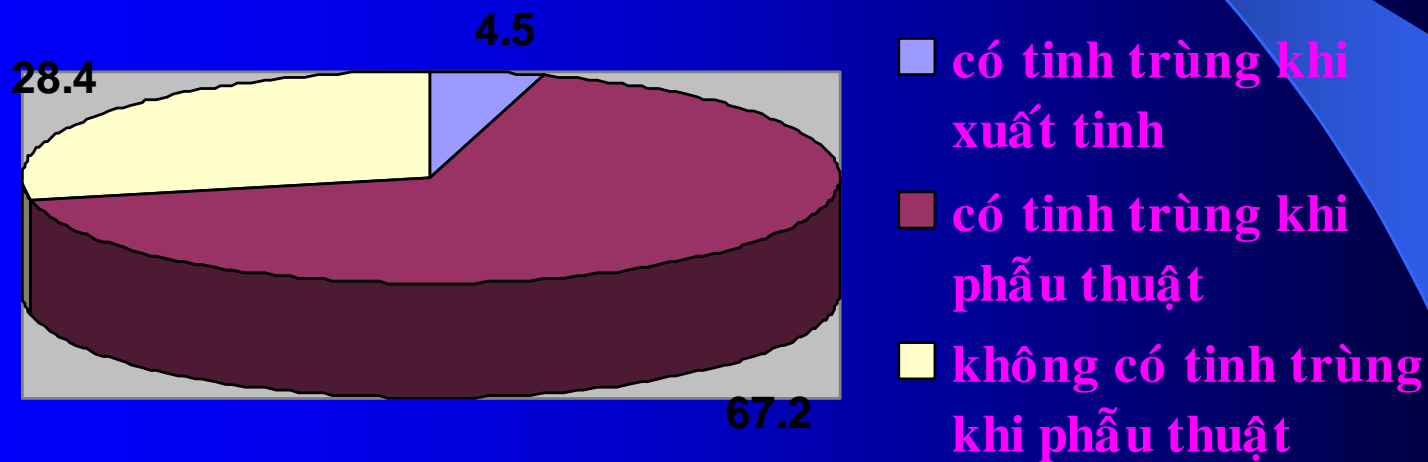
KẾT QUẢ (tt)

Bảng crosstab Sperm collection * phân loại deletion Y			Phân loại Del Y			Tổng cộng
			không mất đoạn	Mất AZFc	Mất AZFa + AZFb	
Sperm collection	Không có TT khi PT	Số bệnh nhân	65	19	2	86
		Tỉ lệ %	28.3%	28.4%	66.7%	28.7%
	Có TT khi phẫu thuật	Số bệnh nhân	63	45	1	109
		Tỉ lệ %	27.4%	67.2%	33.3%	36.3%
	Có TT khi xuất tinh	Số bệnh nhân	102	3	0	105
		Tỉ lệ %	44.3	4.5%	0%	35%
Tổng cộng		Số bệnh nhân	230	67	3	300
		Tỉ lệ %	100%	100%	100%	100.0%

P = 0.000

KẾT QUẢ (tt)

- Tần suất khả năng có tinh trùng ở bệnh nhân mất đoạn AZFc:



BÀN LUẬN

- ❖ Mối liên hệ giữa mất đoạn trên NST Y với sự khiếm khuyết quá trình sinh tinh đã được Vogt và cs mô tả 1996.
- ❖ Mới đây, Hopps và cs (2003) khảo sát sự sinh tinh của nam giới bị mất đoạn trên Y ở 3 vùng AZFa, AZFb và AZFc.
- ❖ Tỷ lệ mất đoạn AZFc là cao hơn cả và có tiên lượng tốt hơn cả:

BÀN LUẬN

- 70% nam giới bị mất đoạn trên AZFc có tinh trùng khi xuất tinh hay khi phẫu thuật.
- Hopps và cs: tỉ lệ này là 56%
- Oates và cs (2002): tỉ lệ này là 67%
- Nghiên cứu của chúng tôi: tỉ lệ này là 71.7%
- Nhiều tác giả cho rằng nam giới bị mất đoạn AZFa hoặc/và AZFb sẽ không có tinh trùng thậm chí tinh tử khi TESE.
- Trong nghiên cứu chúng tôi có 1 trường hợp mất cả 2 đoạn AZFa và AZFb có tinh trùng khi TESE

KẾT LUẬN

- ❖ Tóm lại, mất đoạn trên NST Y có thể gây vô sinh nam vì nó ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh.
- ❖ Việc khảo sát sự mất đoạn trên NST Y nên được thực hiện với bất cứ bệnh nhân nam không tinh trùng không do bế tắc, gần như không có tinh trùng và thiếu tinh nặng trước khi can thiệp phẫu thuật hay tiến hành làm ICSI vì:

KẾT LUẬN

- Cho biết tiên lượng khả năng lấy được tinh trùng.
- Cho bệnh nhân có nhiều lựa chọn như xin tinh trùng hoặc chọn chuyển phôi là nữ.

Chân thành cảm ơn
quý vị đã chú ý
theo dõi