

BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN TRONG VÔ SINH NAM

BS Nguyễn Xuân Quý

Phòng Khám Nam Khoa Bệnh viện Từ Dũ

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Cập nhật những kiến thức cơ bản và khá đầy đủ về những bất thường di truyền trong vô sinh nam, chủ yếu là ở mức độ tế bào học.

Phương pháp: Viết lại một cách có hệ thống dựa trên tham khảo y văn trên thế giới về lãnh vực bất thường di truyền trong vô sinh nam (có bổ sung một số dữ liệu trên người Việt Nam).

Kết quả: Các biểu hiện lâm sàng của vô sinh nam từ suy hạ đồi tuyến yên đến sự tổn hại của quá trình sinh tinh (thiếu tinh nặng, không tinh trùng không do bế tắc) đến không tinh trùng do bế tắc đều có liên quan đến các khiếm khuyết về di truyền như: sai lệch nhiễm sắc thể về số lượng và cấu trúc và đột biến gen xơ hóa nang. Các sai lệch nhiễm sắc thể về số lượng chủ yếu đề cập đến các bất thường số lượng nhiễm sắc thể giới tính như: 47,XXY; hội chứng nam 46,XX; 47,XYY làm tổn hại quá trình sinh tinh (thiếu tinh nặng và không tinh trùng). Các bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể giới tính như đảo đoạn, chuyển đoạn có thể làm suy kém sự sinh tinh đưa đến thiếu tinh. Chúng ta đặc biệt chú ý đến mất đoạn nhỏ trên nhiễm sắc thể Y bao gồm các vùng AZF_a, AZF_b, AZF_c gây khiếm khuyết quá trình sinh tinh đưa đến thiếu tinh nặng và không tinh trùng. Các sai lệch về cấu trúc nhiễm sắc thể thường dẫn đến những bất thường trong vô sinh nam dưới 2 hình thức biểu hiện lâm sàng là thiếu tinh hoặc sảy thai liên tiếp.

Kết luận: Ngày nay, nhờ các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản, đặc biệt là kỹ thuật ICSI đã tạo cơ hội cho những trường hợp vô sinh nam trầm trọng được làm cha. Tuy nhiên, những người vô sinh nam này có nguy cơ truyền những bất thường di truyền cho con cái. Do đó họ nên được tư vấn về những nguy cơ này trước khi được điều trị bằng kỹ thuật hỗ trợ sinh sản để tránh cho thế hệ sau những bất thường di truyền, xét trên từng cá thể và của cả cộng đồng.

ABSTRACT:

Purpose: We update the basic and rather sufficient knowledge of genetic abnormalities of male infertility, mainly in cytogenetics aspect.

Materials and methods: To rewrite systematically on genetic abnormalities of male infertility base on referring to the world wide literature on this aspect (supplement some facts and figures on Vietnamese infertile men).

Results: The variety of clinical presentation infertile man ranging from hypogonadotropic hypogonadism to spermatogenic failure (severe oligospermia, non-obstructive azoospermia) to obstructive azoospermia are associated with genetic defects including numerical and

structural chromosomal aberrations and cystic fibrosis transmembrane regulator mutational gene. Numerical chromosomal aberration mainly involved sex chromosome such as: 47,XXY; 46,XX male; 47,XYY cause spermatogenic failure (azoospermia and severe oligospermia). Structural sex chromosomal aberrations such as inversions, translocations may impair spermatogenesis, resulting in oligoasthenotetrazoospermia. We especially pay attention to Y chromosome microdeletions including AZF_a, AZF_b, AZF_c related to spermatogenic defects with extreme oligospermia and azoospermia. Structural abnormalities of the autosomes may cause disturbances of male infertilities, resulting in 2 different clinical manifestations: oligospermia or successive abortion.

Lastly, cystic fibrosis transmembrane regulator mutational gene leads to congenital bilateral absence of vas deferens, resulting in obstructive azoospermia.

Conclusion: Nowadays, thanks to assisted reproductive techniques (ARTs), especially ICSI create opportunity for severe infertile men to father children. However, they have the risks of passing genetic abnormalities to the offspring. Therefore, they should be counseled about these risks before application of ARTs in order to avoid creating future generations of genetically abnormal community and each individual as well.

A. MỞ ĐẦU:

Một loạt các bất thường về di truyền gây bất thường quá trình sinh tinh hậu quả là làm suy giảm khả năng sinh sản của nam giới. Theo 11 cuộc khảo sát trên 9766 trường hợp vô sinh nam không tinh trùng hoặc thiếu tinh cho thấy 5,8% trường hợp có bất thường nhiễm sắc thể (1-10). Trong các trường hợp bất thường nhiễm sắc thể này thì bất thường nhiễm sắc thể giới tính là nổi bật ở những bệnh nhân không tinh trùng và thiếu tinh nặng, chiếm tỉ lệ 4,2% trong khi bất thường về nhiễm sắc thể thường chỉ chiếm 1,5% trường hợp trong nhóm khảo sát (bảng 1).

Bảng 1: số trường hợp bất thường nhiễm sắc thể khảo sát trên 9766 trường hợp vô sinh nam không tinh trùng và thiếu tinh nặng:

Các tác giả	Số trường hợp Vô sinh nam	Số trường hợp bất thường nst giới tính (%)	Số trường hợp bất thường nst thường (%)	Tổng số các trường hợp bất thường nst (%)
Koulicher L (12)	1000	27 (2,7)	6 (0,06)	33 (3,3)
Chandley AC (5)	2372	33 (1,4)	18 (0,7)	51 (2,1)
Abyholm T (2)	356	24 (6,7)	10 (2,8)	34 (9,5)
Zuffardi O (25)	2542	175 (6,9)	40 (1,6)	215 (8,6)
Abramsson L (1)	342	6 (1,8)	4 (1,2)	10 (2,9)
Jaffray JY (11)	318	13 (4,1)	7 (2,2)	20 (6,3)
Micic M (15)	820	45 (5,5)	9 (1,1)	54 (6,6)
Retief AE (19)	496	25 (5,0)	10 (2,8)	35 (7,0)
Bourrouillou G (4)	952	65 (6,8)	33 (3,4)	98 (10,3)

Bonduelle M (24)	568	2 (0,35)	12 (2,1)	14 (2,4)
Tổng số	9766	415 (4,2)	149 (1,5)	564 (5,8)

Theo y văn thế giới gần đây với các dữ liệu được thu thập từ 6 cuộc khảo sát về di truyền trên bệnh nhân không tinh trùng và 5 cuộc nghiên cứu di truyền trên các trường hợp thiếu tinh (tức là mật độ tinh trùng < 20 triệu/ml) cho thấy những trường hợp có bất thường về di truyền chiếm tỉ lệ là 13,7% ở nhóm bệnh nhân không tinh trùng và 4,6% ở nhóm thiếu tinh (24). Trong đó hội chứng Klinefelter (47,XXY) và Klinefelter khảm (46,XY;47,XXY) là nổi bật hơn cả, chiếm tỉ lệ 10,8% bệnh nhân không tinh trùng, còn các trường hợp bất thường nhiễm sắc thể giới tính khác và bất thường nhiễm sắc thể thường chỉ chiếm tỉ lệ 1,8% và 1,1% trong nhóm bệnh nhân không tinh trùng. Trong nhóm thiếu tinh thì bất thường nhiễm sắc thể thường chiếm 3%, còn bất thường nhiễm sắc thể giới tính chỉ chiếm 1,6% (24).

B. BẤT THƯỜNG SỐ LƯỢNG NHIỄM SẮC THỂ: LỆCH BỘI 47,XXY (HỘI CHỨNG KLINEFELTER); 47,XXY VÀ HỘI CHỨNG NAM 46,XX:

47,XXY:

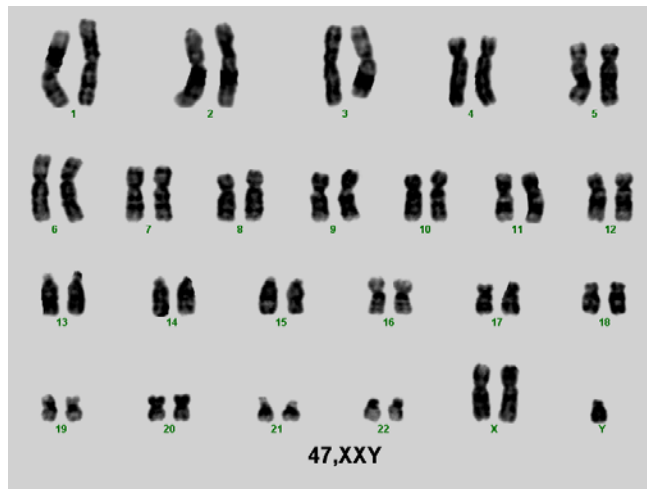
Nam giới bị hội chứng klinefelter có tinh hoàn bị teo và hyaline hóa, không có tế bào mầm sinh dục hoặc tế bào mầm sinh dục bị tiêu hủy. Tần suất bệnh là 1/500, nam giới bị hội chứng Klinefelter có nguy cơ cao bị ung thư vú và loãng xương (20). Tinh trùng lấy từ tinh hoàn của những người nam 47,XXY có thể làm ICSI. Tournaye và cộng sự đã thành công trong việc lấy được rất ít tinh trùng từ sinh thiết tinh hoàn của người bị hội chứng Klinefelter (23). Các tinh trùng này được tiêm vào trong trứng và tạo được 5 phôi ở giai đoạn 6 tế bào. Tất cả phôi này đều được sinh thiết và được làm kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (fluorescence in situ hybridization- FISH) với que dò X và Y xác nhận mẫu nhiễm sắc thể giới tính bình thường ở cả 5 phôi (21). Tuy nhiên sau khi chuyển 4 phôi vào 3 người phụ nữ thì chỉ có 1 người có thai mà là thai sinh hóa. Gần đây Palermo và cộng sự đã thành công khi làm ICSI với tinh trùng lấy từ tinh hoàn của những người đàn ông 47,XXY và kết quả là 2 người phụ nữ có thai và đã sinh ra 3 trẻ bình thường (16).

Những đứa trẻ sinh ra có nhiễm sắc thể giới tính bình thường đã cho thấy tinh trùng lấy từ tinh hoàn của những người nam bị Klinefelter có bộ đơn bội bình thường X hoặc Y. Cơ chế có thể là:

- Cơ thể Klinefelter khảm 46,XY/47,XXY có tế bào mầm sinh dục XY trong tinh hoàn (dù là tỉ lệ nhỏ) góp phần vào quá trình sinh tinh trùng bình thường.
- Tế bào mầm sinh dục 47,XXY có thể sống sót và qua giảm phân tạo tinh trùng có bộ đơn bội.

Phôi được tạo ra khi làm ICSI từ tinh trùng của những người Klinefelter trước khi được chuyển vào buồng tử cung phải được làm FISH để xem xét bộ nhiễm sắc thể giới tính của phôi.

Hội chứng Klinefelter (dữ liệu do phòng di truyền bệnh viện Từ Dũ cung cấp):

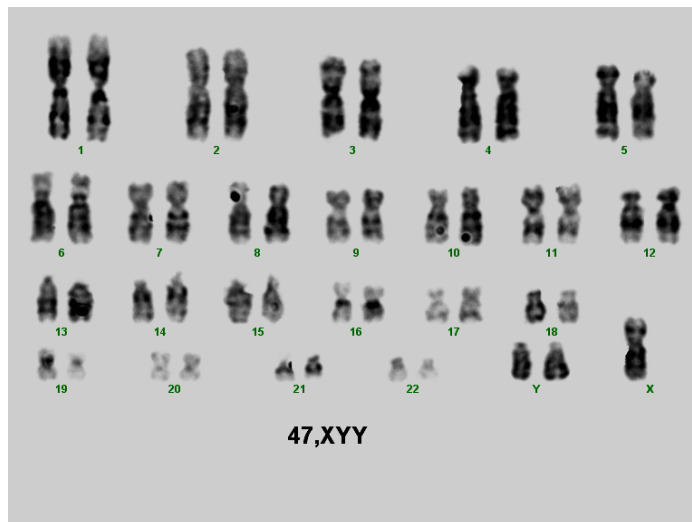


47, XYY:

Nam giới có bộ nhiễm sắc thể 47, XYY có thể sinh tinh được và có thể có con với bộ nhiễm sắc thể giới tính bình thường (con trai 46, XY và con gái 46, XX) (14). Tuy nhiên một số khác có thể sự sinh tinh suy kém nghiêm trọng. Cơ chế là do quá trình sinh tinh bị kìm hãm bởi hầu hết các tế bào mầm YY đều có sự ghép cặp bất thường trong quá trình giảm phân tạo tinh trùng.

Ở bệnh viện Từ Dũ chúng tôi ghi nhận 1 trường hợp bị sảy thai liên tiếp là do người chồng có bộ nhiễm sắc thể 47, XYY:

**Bệnh nhân: Nguyễn Đình T, 27 tuổi, lập gia đình 4 năm, vợ bị sảy thai 6 lần:
(làm karyotype 27/10/2007 tại phòng di truyền bệnh viện Từ Dũ)**

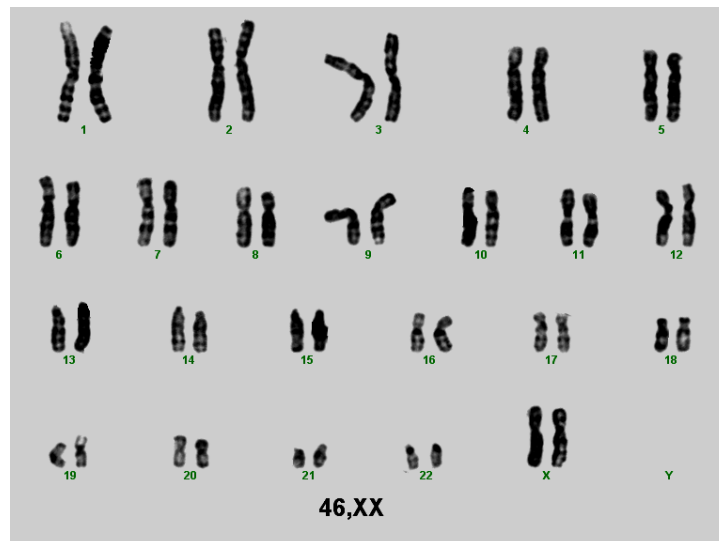


HỘI CHỨNG NAM 46,XX:

Xảy ra khi mảnh nhỏ của đầu xa nhất trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể Y nằm ở đầu đó trong bộ nhiễm sắc thể. Mảnh nhỏ này có thể chứa gen SRY (gen SRY là gen quyết định quyết định giới tính nam (testis determining gene)). Do gen SRY tồn tại nên kiểu hình vẫn là nam. Tuy nhiên ở người này không có sự hiện diện của toàn bộ đoạn MSY (Male Specific Y) là đoạn chiếm gần như toàn bộ chiều dài của Y trừ đi 2 đầu giống nhiễm sắc thể thường, nên không có khả năng sinh sản (20).

Cho đến nay, hội chứng nam 46,XX chắc chắn không có sự sinh tinh do đó một khi đã xác định là người nam bị hội chứng này bằng karyotype thì việc phẫu thuật tìm tinh trùng trong tinh hoàn là vô ích (20).

Bệnh nhân Huỳnh Thu Xuân H, 40 tuổi, nam, không tinh trùng (làm karyotype tại phòng di truyền bệnh viện Từ Dũ 31/3/2008):



C. BẤT THƯỜNG CẤU TRÚC NHIỄM SẮC THỂ:

Bên cạnh bất thường về số lượng nhiễm sắc thể (như hội chứng klinefelter chẳng hạn), các sai lệch về cấu trúc nhiễm sắc thể cũng được các nhà di truyền học tìm ra rất nhiều và được phân thành 2 loại là bất thường về cấu trúc của nhiễm sắc thể giới tính và của nhiễm sắc thể thường. Các bất thường về cấu trúc có thể là: mất đoạn, chuyển đoạn và đảo đoạn. Một điều chúng ta cần lưu ý là các bất thường về cấu trúc nhiễm sắc thể này sẽ làm cho bộ nhiễm sắc thể cân bằng hay không cân bằng là hai vấn đề khác nhau.

Thế nào là bộ nhiễm sắc thể cân bằng và không cân bằng trong trường hợp sai lệch cấu trúc nhiễm sắc thể? Khi chất liệu di truyền bị thiếu hay thừa ví dụ 1 đoạn nhiễm sắc thể bị mất đưa đến bộ nhiễm sắc thể bị khiếm khuyết: đó là bộ nhiễm sắc thể không cân bằng. Trong trường hợp chất liệu di truyền không thay đổi khi có sự chuyển đoạn tương hỗ giữa 2 nhiễm sắc thể chẳng hạn: ta có bộ nhiễm sắc thể cân bằng. Cả hai trường hợp bất thường về cấu trúc bộ nhiễm sắc thể cân bằng hay không cân bằng đều gây ra những rối loạn trong hệ

sinh sản ở nam giới. Hầu hết những trường hợp bất thường cấu trúc bộ nhiễm sắc thể không cân bằng sẽ ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khoẻ tổng quát, nếu bệnh nhân còn sống sót thì cơ thể cũng kém phát triển cả về thể chất lẫn tâm thần, ngoại trừ trường hợp mất đoạn nhiễm sắc thể giới tính Y là chỉ giới hạn trong rối loạn chức năng sinh sản mà thôi.

1. Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể giới tính:

❖ Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể Y:

Nhiễm 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 nhánh ngắn của Y đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành tuyến sinh dục thời kỳ phôi thai, bên cạnh đó nhiễm sắc thể Y còn chứa những vùng có chức năng điều hoà sự sinh tinh, còn nhánh dài của Y là một bộ phận đặc biệt quan trọng trong quá trình sinh tinh. Khi toàn bộ nhánh ngắn của Y hay phần xa của nhánh ngắn này bị mất thì cơ thể sẽ khiếm khuyết gen SRY, điều này dẫn đến sự biệt hóa tuyến sinh dục ở thời kỳ phôi thai sẽ bị rối loạn. Biểu hiện lâm sàng của trường hợp này giống hội chứng Turner nghĩa là suy sinh dục nguyên phát. Trường hợp mất đoạn nhiễm sắc thể trên nhánh dài của Y thì kiểu hình vẫn là nam giới, tuy nhiên tùy theo kích thước của đoạn mất dài hay ngắn mà quá trình sinh tinh bị ảnh hưởng theo nhiều mức độ khác nhau. Ta cần phải phân biệt dải nhiễm sắc điển hình ở đầu gần và dải nhiễm sắc ở đầu xa của Y (dải nhiễm sắc thể Y_{q12}). Nếu sự mất đoạn kéo dài đến dải nhiễm sắc điển hình (dải Y_{q11}), vì dải này chứa nhiều gen hoạt hóa nên ảnh hưởng nghiêm trọng đến sự hình thành tế bào mầm sinh dục, biểu hiện lâm sàng là không có tinh trùng hoặc thiếu tinh rất nặng.

Mất đoạn nhỏ trên nhiễm sắc thể Y (Y chromosome Microdeletions):

Ngược dòng lịch sử, Tiepolo và Zuffardi lần đầu tiên mô tả 6 người nam không tinh trùng bị mất đoạn xa của Y_{q11} (22). Kể từ đó nhiều y văn đã đề cập đến nhiều trường hợp không có tinh trùng và thiếu tinh nặng có mất đoạn xa trên Y_{q11} , ủng hộ giả thuyết về “quá trình sinh tinh được điều hòa bởi gen nằm trên đoạn xa Y_{q11} này” (7,9).

Khoảng 7% các trường hợp không tinh trùng hoặc thiếu tinh nặng đều có mất một đoạn nhỏ trên nhiễm sắc thể Y mà nếu chỉ làm bộ nhiễm sắc thể đơn thuần thì không thể phát hiện ra được mà phải nhờ các kỹ thuật di truyền chuyên biệt. Hầu hết những mất đoạn nhỏ này xảy ra trên nhánh dài của Y (Y_{q11}) có tên là AZF (azoospermic factor) a (ở đoạn gần), b (ở trung tâm), và c (ở đoạn xa) nơi chứa những gen cần thiết chi phối sự sinh tinh bình thường. Nhiều nam giới bị mất đoạn trong vùng AZFc thì chỉ bị thiếu tinh nặng hoặc xuất tinh không có tinh trùng nhưng có thể lấy tinh trùng từ tinh hoàn. Ngược lại, nam giới bị mất đoạn trong vùng AZFa hay AZFb thì không có tinh trùng và tiên lượng lấy tinh trùng từ tinh hoàn rất kém (13). May mắn thay, theo ghi nhận của nhiều tác giả thì tỉ lệ mất đoạn trong vùng AZFc cao hơn hẳn trong mất đoạn trong vùng AZFa và AZFb. Và cũng theo ghi nhận của những tác giả này thì:

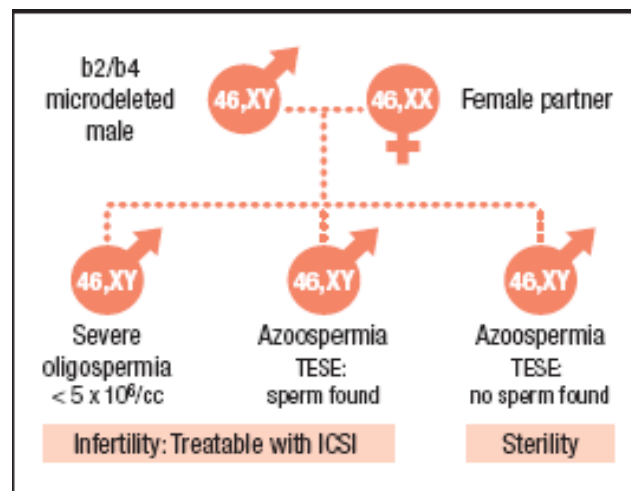
- Khoảng 70% những người bị mất đoạn trong vùng AZFc có tinh trùng trong tinh dịch trong tinh hoàn khi phẫu thuật (20).

- 13% các trường hợp không tinh trùng không do bất tật bị mất đoạn trong vùng AZF_c (20).
- Khoảng 6% các trường hợp thiếu tinh nạng (mật độ tinh trùng < 5 triệu) bị mất đoạn trong vùng AZF_c (20).

Người con trai của những người đàn ông bị mất đoạn nhỏ trên Y có thể bị di truyền do đó phải tầm soát về mất đoạn nhiễm sắc thể Y này cho những nam giới bị không tinh trùng không do bất tật hoặc thiếu tinh nạng (mật độ tinh trùng < 5 triệu) trước khi làm ICSI.

Tinh trùng lấy từ tinh dịch hay từ tinh hoàn của những người nam bị mất đoạn vùng AZF_c thì bình thường và có thể thụ tinh được. Con cái của họ có thể chất khỏe mạnh bình thường, con gái của họ sinh sản bình thường, tuy nhiên con trai sẽ được di truyền đoạn mất AZF_c từ người cha và có thể bị khiếm khuyết trong sự sinh tinh (thiếu tinh nạng hoặc không có tinh trùng) (17).

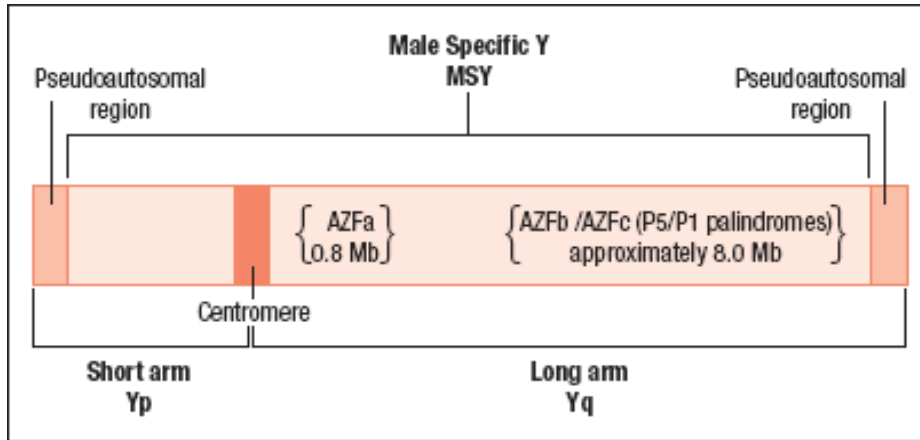
Bảng 2: khả năng sinh sản của người nam bị mất đoạn vùng AZF_c :



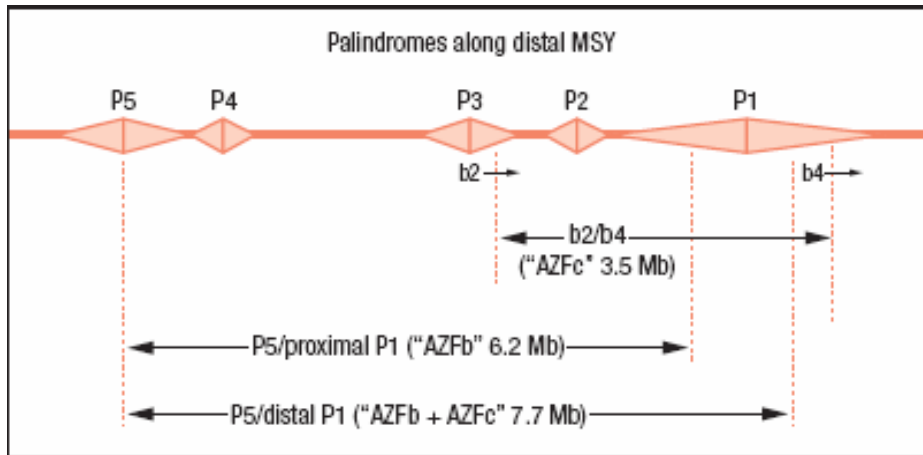
Không phải tất cả những cặp vợ chồng mà người chồng bị mất đoạn vùng AZF_c có tinh trùng (trong tinh dịch hoặc lấy trong tinh hoàn) đều làm ICSI. Một số quyết định không dùng chính tinh trùng của mình mà chọn giải pháp khác (như xin tinh trùng từ ngân hàng chẳng hạn) do họ thấy nguy cơ di truyền cho con trai. Do đó chúng ta thấy cần phải tầm soát di truyền mất đoạn nhiễm sắc thể Y trước khi can thiệp điều trị cho các cặp vợ chồng người mà chồng bị thiếu tinh nạng hoặc không tinh trùng không do bất tật. Bên cạnh đó chúng ta phải tư vấn họ kỹ càng để họ có sự lựa chọn. Xa hơn nữa, chúng ta lựa chọn chuyển phôi là nữ để giúp họ có con bằng chính tinh trùng của mình và tránh nguy cơ di truyền cho con trai.

Một kiểu mất đoạn khác trên nhiễm sắc thể Y là mất đoạn trong vùng AZF_b, là chuỗi DNA kéo dài từ P5 đến P1 (bảng 3 và 4) (18). Nhiều dữ liệu cho thấy nam giới bị mất đoạn trong vùng này thì không có tinh trùng cả trong tinh dịch khi xuất tinh cũng như trong tinh hoàn khi mổ thám sát (10). Do đó ở những bệnh nhân không tinh trùng không do bất tật, nhất thiết chúng ta tầm soát sự mất đoạn trên nhiễm sắc thể giới tính Y trước khi có những can thiệp sâu hơn như làm TESE chẳng hạn.

Bảng 3: sơ đồ nhiễm sắc thể Y với các vùng AZF_a, AZF_b và AZF_c:



Bảng 4: sơ đồ vùng AZF_c với chuỗi DNA kéo dài từ chuỗi P5 đến chuỗi P1:



Ở phòng khám nam khoa bệnh viện Từ Dũ tiến hành nghiên cứu mất đoạn nhỏ nhiễm sắc thể Y trên các trường hợp thiếu tinh năng và không tinh trùng làm ICSI (đầu năm 2005). Có tổng cộng 144 mẫu gửi làm ở phòng thí nghiệm sinh học phân tử TTĐT và BDCBYT thì có 6 mẫu có mất đoạn nhỏ nhiễm sắc thể Y.

Số: DEY005/05
Tp Hồ Chí Minh, ngày 23 tháng 04 năm 2005

PHIẾU KẾT QUẢ NGHIỆM SẮC THỂ Y(-)

Họ tên bệnh nhân: NGUYỄN TRỌNG Đ [redacted] Tuổi: 29
Họ tên vợ bệnh nhân: NGUYỄN THỊ K [redacted] Tuổi: 23
Địa chỉ: Hà Nam
BS chỉ định: BS Quý

PHÂN TÍCH DNA

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

KẾT QUẢ : không có hiện tượng mất đoạn tại các vùng thử nghiệm trên nst Y.

KẾT LUẬN

Không phát hiện hiện tượng mất đoạn xen kẽ trên nhiễm sắc thể Y tại các vùng thử nghiệm nhưng không loại trừ khả năng có mất đoạn nhỏ nằm ngoài các vùng trên.



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

Trung Tâm Đào Tạo
Bộ môn Sinh Hóa
PTN SINH HỌC PHÂN TỬ
ThS BS Đỗ Như Hiền

2005/11/05
TTTON

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

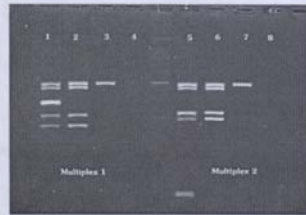
PHÂN TÍCH DNA

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

Nhiễm sắc thể Y có 2 tâm động (isodicentric Y chromosome):

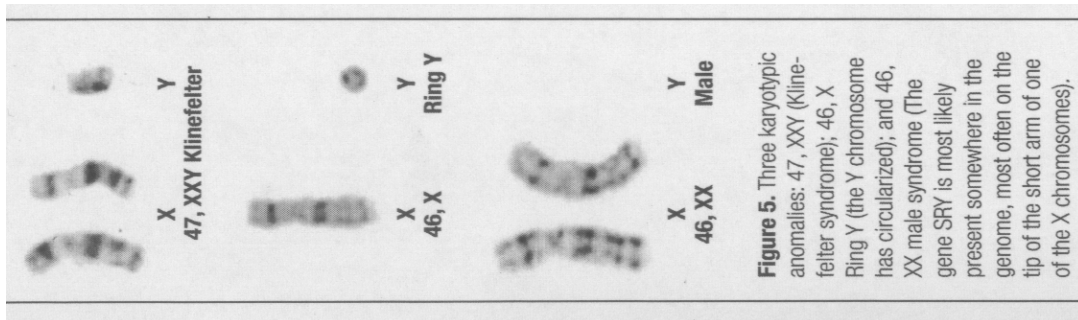
Nhiễm sắc thể này có 2 nhánh ngắn, 2 tâm động và một phần nhỏ của đoạn gần nhánh dài, và được tìm thấy ở số ít nam giới không tinh trùng không do bế tắc (20). Nhận biết nhiễm sắc thể Y có 2 tâm động và mô tả được vùng nào bị khuyết khuyết là hết sức quan trọng. Ví dụ như nếu vị trí 2 tâm động nằm trong dải từ đầu gần đến chuỗi P5 thì tiên lượng có tinh trùng cũng giống như bệnh nhân bị mất đoạn từ dải P5 đến P1, điều này có nghĩa là bệnh nhân không có tinh trùng trong tinh hoàn. Nếu vị trí 2 tâm động nằm trong vùng AZFc

hay xa nó hơn thì bệnh nhân có thể có tinh trùng (trong tinh dịch hay trong tinh hoàn) (20). Xin xem lại bảng 4 để hiểu rõ hơn.

Nhiễm sắc thể Y vòng (ring Y chromosome):

Là nhiễm sắc thể Y bị cắt, không có nhiễm sắc tử chromatid cũng được ghi nhận trong một số ít trường hợp nam giới có sự suy kém quá trình sinh tinh (20).

Bảng 5: 3 kiểu rối loạn nhiễm sắc thể: hội chứng Klinefelter; 46,XYvòng và hội chứng nam 46,XX:



Ngoài những sai lệch cấu trúc trên, ngày nay người ta còn biết thêm một số rối loạn về cấu trúc của nhiễm sắc thể Y như: đảo đoạn quanh tâm (hầu như không gây ảnh hưởng). Chuyển đoạn tương hỗ giữa nhiễm sắc thể Y và một nhiễm sắc thể thường rất hiếm xảy ra, hầu hết nam giới bị chuyển đoạn tương hỗ này bị suy giảm sinh tinh trầm trọng, tuy nhiên một vài người được ghi nhận là vẫn có khả năng sinh sản (6).

❖ Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể X:

Nhiễm sắc thể X chứa nhiều gen quyết định cho sự sống còn của cá thể do đó nếu mất đoạn chính trên nhiễm sắc thể này có thể gây chết bào thai là nam. Tuy nhiên mất đoạn nhỏ trên đầu xa của nhánh ngắn ($X_{p22-pter}$) có thể sống được, có thể kể vài hội chứng sau đây:

- Hội chứng tương tác giữa các gen kế cận trên X_{p22} : đặc trưng là bệnh vẩy cá bẩm sinh, có biểu hiện lâm sàng là trẻ sinh ra có da bị khô, nám và có vẩy vì khuyết tật về sừng hóa, nếu ở thể nặng trẻ có thể tử vong (6).
- Hội chứng loạn sản sụn: làm biến dạng xương dẫn đến chứng lùn bẩm sinh, chậm phát triển tâm thần (6).
- Hội chứng suy sinh dục do suy hạ đồi và hội chứng Kallmann: nghiên cứu phá hệ những trường hợp suy sinh dục do suy hạ đồi người ta tìm ra bệnh di truyền do gen lặn nằm trên nhiễm sắc thể thường, riêng với hội chứng Kallmann (biểu hiện lâm sàng mất khứu giác và suy sinh dục do suy hạ đồi) thì do gen lặn nằm trên nhiễm sắc thể X, gen này nằm trên nhánh ngắn của X và có tên là KAL_{-1} , nếu bị đột biến mất gen này thì sẽ gây nên hội chứng Kallmann (8).

Ngoài ra sự chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể X và nhiễm sắc thể thường làm quá trình sinh tinh bị đình trệ nghiêm trọng, gây nên không có tinh trùng hoặc thiếu tinh. Ngược lại, sự

đảo đoạn của nhiễm sắc thể X thì về căn bản không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở nam giới (6).

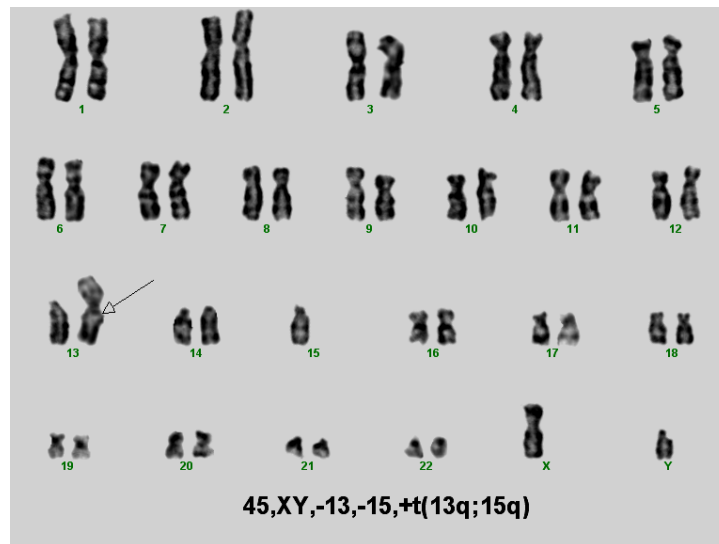
Chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể X và Y tạo nhiều kiểu biến dị khác nhau và thường có bộ nhiễm sắc thể không cân bằng. Mối liên quan giữa những rối loạn nhiễm sắc thể với biểu hiện lâm sàng rất phức tạp, kiểu hình có thể là nam hay nữ, khả năng sinh sản có thể bình thường hay bất thường. Trong vài kiểu chuyển đoạn đặc biệt giữa X và Y có thể bị chậm phát triển thể chất và tâm thần (6)

2. Bất thường về cấu trúc nhiễm sắc thể thường:

Các bất thường về cấu trúc nhiễm sắc thể thường có thể làm ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam giới, chiếm tỉ lệ trong các trường hợp vô sinh nam từ 1-2%. Sự bất thường trong bộ nhiễm sắc thể cân bằng có thể gây trở ngại cho sự bắt cặp nhiễm sắc thể trong giảm phân và gây tổn hại đến quá trình sinh tinh. Các bất thường có thể gặp là: chuyển đoạn tương hỗ, đảo đoạn quanh tâm hoặc đảo đoạn cạnh tâm. Người ta ghi nhận những bất thường chuyển đoạn và đảo đoạn nhiễm sắc thể này trong dân số vô sinh nam nhiều hơn. Mối liên quan giữa chuyển đoạn tương hỗ giữa các nhiễm sắc thể thường và vô sinh nam lần đầu tiên được Lyon và Meredith báo cáo khi quan sát hành vi bất thường của những con chuột có các nhiễm sắc thể thường sắp xếp lại trong giảm phân của quá trình sinh tinh (14). Các trường hợp chuyển đoạn và đảo đoạn thường xuất hiện trong các bất thường nhiễm sắc thể có tính chất gia đình. Thường bệnh nhân hiếm muộn là gia đình đầu tiên được xác định là có bất thường về di truyền và nghiên cứu phả hệ nên được đặt ra. Nghiên cứu này nên bắt đầu từ cha mẹ của bệnh nhân, và trải rộng ra đến anh chị em ruột, ông bà của bệnh nhân. Theo cách này thì một số đáng kể người thân của bệnh nhân có cùng bất thường nhiễm sắc thể như họ (6). Đặc biệt chúng ta phải làm nghiên cứu phả hệ khi mà chuyển đoạn và đảo đoạn nhiễm sắc thể có liên quan đến sảy thai nhiều lần liên tiếp và trong một số trường hợp ghi nhận có nguy cơ con cái của họ bị chậm phát triển thể chất và tâm thần. Nghiên cứu này cũng nên được tiến hành ở các bệnh nhân sắp được làm các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Các bệnh nhân có bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể thường cân bằng phải được tư vấn kỹ càng về di truyền trước khi đăng ký làm thụ tinh trong ống nghiệm. Các trường hợp vô sinh nam có bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể thường phải được chẩn đoán nguy cơ di truyền cho thế hệ sau và nếu được, nên dùng kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) để đánh giá tỉ lệ tinh trùng có bộ nhiễm sắc thể không cân bằng (6).

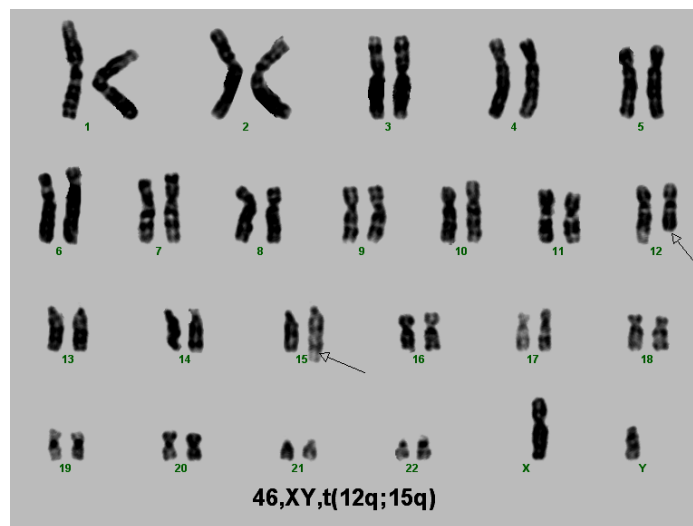
Tại phòng khám nam khoa bệnh viện Từ Dũ ghi nhận nhiều trường hợp vô sinh nam không tinh trùng có hiện tượng chuyển đoạn nhiễm sắc thể:

Bệnh nhân Mai Công T, 25 tuổi, không tinh trùng đến khám nam và được kiểm tra karyotype có hiện tượng chuyển đoạn nhiễm sắc thể:



Tại bệnh viện Từ Dũ cũng ghi nhận nhiều trường hợp sảy thai nhiều lần do người chồng có hiện tượng chuyển đoạn nhiễm sắc thể thường:

Bệnh nhân Nguyễn Đình Q, 25 tuổi, lập gia đình 3 năm, vợ sảy thai 4 lần (làm karyotype tại phòng di truyền bệnh viện Từ Dũ 10/3/2008):



❖ **Đột biến gen xơ hóa nang:**

Bất sản bẩm sinh ống dẫn tinh 2 bên (congenital bilateral absence of the vas deferens–CBAVD) chiếm tỉ lệ khoảng 1% các trường hợp vô sinh nam và là một trong những nguyên nhân thường gặp của không tinh trùng do bế tắc (20). Bởi vì túi tinh không có hay bất sản do đó những bệnh nhân CBAVD có thể tích tinh dịch ít (< 1ml), và pH tinh dịch là acid (< 7). ♂

những bệnh nhân không có tinh trùng với thể tích xuất tinh 0,6ml, pH của tinh dịch là 6,5 và không sờ thấy ống dẫn tinh thì chẩn đoán khá dễ dàng là CBAVD. Phẫu thuật lấy tinh trùng từ mào tinh để làm ICSI đã giúp rất nhiều cặp vợ chồng bị CBAVD có con.

Vai trò của gen xơ hóa nang (cystic fibrosis gene):

Xơ hóa nang là một trong hai bệnh học di truyền của CBVAD. Bệnh di truyền gen lặn nằm trên nhiễm sắc thể thường. Tần xuất bệnh là 1/1600 vùng Bắc Âu trở xuống. Gen xơ hóa nang (gen CFTR) nằm trên nhiễm sắc thể số 7. Gen này tổng hợp protein vận chuyển màng có tên là CFTR là protein điều hòa sự sản xuất dịch nhầy của niêm mạc đường hô hấp, của ống tụy do nó kiểm soát sự ra vào màng tế bào của ion sodium và chloride (21). Trong xơ hóa nang ở phổi, sự tiết dịch của các phế nang sẽ dày và dai dễ đưa đến nhiễm trùng hô hấp mãn tính và bệnh phổi tắc nghẽn. Trong hệ thống ống tụy, sự tiết dịch cũng rất nhầy dính, gây tổn hại đến chức năng ngoại tiết của tụy (20).

Đột biến phổ biến nhất của gen xơ hóa nang là $\Delta F508$, chiếm tỉ lệ 60%. Cho đến nay người ta đã tìm ra 1000 đột biến khác nhưng đều hiếm gặp (21). Nếu cả cha và mẹ đều có gen đột biến là alen của nhau thì con sẽ có kiểu gen đồng hợp tử và biểu hiện bệnh. Còn nếu chỉ nhận một alen đột biến từ cha hoặc mẹ thì người con biểu hiện lâm sàng vẫn bình thường nhưng mang gen đột biến tiềm ẩn bệnh (20).

Tất cả nam giới bị xơ hóa nang đều bị bất sản ống dẫn tinh và vô sinh. Vì vậy họ phải được tầm soát đột biến gen xơ hóa nang trước khi tiến hành các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Để tìm hiểu nguy cơ di truyền cho con cái, chúng ta phải tầm soát đột biến gen xơ hóa nang ở người vợ. Tuy nhiên, như thế vẫn chưa đủ, vì người chồng bị đột biến gen xơ hóa nang này là thừa hưởng di truyền từ bố mẹ, nên chúng ta phải tầm soát luôn cả anh chị em ruột của họ nữa.

D. KẾT LUẬN:

Tóm lại các bất thường về di truyền có thể gây vô sinh nam thông qua ảnh hưởng lên quá trình sinh tinh hoặc sự vận chuyển của tinh trùng. Trong đó chúng ta đặc biệt chú ý đến các bất thường như:

- ❖ Đột biến gen xơ hóa nang CFTR gây bất sản ống dẫn tinh 2 bên.
- ❖ Bất thường nhiễm sắc thể gây suy sinh dục như hội chứng Klinefelter (47,XXY), hội chứng Kallmann (mất gen KAL_{-1} trên nhiễm sắc thể X).
- ❖ Mất đoạn nhỏ nhiễm sắc thể Y gây không có tinh trùng hoặc thiếu tinh nặng.
- ❖ Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể thường như chuyển đoạn, đảo đoạn.

Nguy cơ bất thường về di truyền liên quan đến ICSI:

Bởi vì ICSI dù sao cũng là một kỹ thuật xâm lấn nên vấn đề được đặt ra là liệu những đứa trẻ ra đời từ kỹ thuật ICSI có bị bất thường về nhiễm sắc thể hay bị vô sinh không? Cho đến nay người ta vẫn chưa tìm ra bằng chứng nào cho thấy những đứa trẻ sinh ra từ kỹ thuật ICSI có bất thường bẩm sinh cao hơn trẻ sinh ra từ kỹ thuật IVF. Tuy nhiên, qua những gì chúng ta đã đề cập đến ở phần trên nhất là khả năng di truyền cho con trai nếu người cha bị

mất đoạn trên nhiễm sắc thể Y hoặc nếu cả cha lẫn mẹ đều mang đột biến gen CFTR thì nhiễm sắc thể đồ và tầm soát mất đoạn nhỏ nhiễm sắc thể Y phải được thực hiện cho tất cả nam giới không tinh trùng hoặc thiếu tinh nặng trước khi họ được tiến hành làm ICSI.

E. TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Abramsson L, Beckman G. Chromosomal aberrations and male infertility. *J Urol* 1982; 128: 52-3.
2. Abyholm T, Stray-Pedersen S. Hypospermiogenesis and chromosomal aberrations: a clinical study of azoospermic and oligozoospermic men with Norman and abnormal karyotype. *Int J Androl* 1981; 4: 546-58.
3. Benet J, Martin RH. Sperm chromosome complements in a 47,XXY man. *Hum Genet* 1988; 78: 313-5.
4. Bourrouillou G, Dastugue N. Chromosome studies in 952 infertile males with a sperm count below 10 million per ml. *Hum Genet* 1985; 71: 366-7.
5. Chandley AC. The chromosomal basis of human infertility. *Br Med Bull* 1979; 35:181-6.
6. E.Nieschlag- H.M.Behre- D. Meschede- A.Kamischre. Structural chromosome abnormalities. *Andrology male reproductive health and dysfunction 2nd edition 2000: 160- 162.*
7. Fitch N, Richer CL. Deletion of the long arm of the Y chromosome and review of chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 1985; 20: 31-42.
8. H.M.Behre- C.H.Yeung- A.F.Holstein- G.F.weinbauer. Diagnosis of male infertility and hypogonadism. *Andrology male reproductive health and dysfunction 2nd edition 2000: 120- 121.*
9. Hartung M, Devictor M. Y_q deletion and failure of spermatogenesis. *Ann Genet* 1988; 31:21-6.
10. Hopps CV, Mielnik A. Deletion of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZF_a, AZF_b and AZF_c regions. *Hum Reprod* 2003; 18: 1660-65.
11. Jaffray JY, Geneix A. Les anomalies du caryotype dans les sterlites hypofertilities masculines. *Pathologica* 1983; 75: 687-91.
12. Koulischer L, Schoysman R. Chromosome and human infertility. Mitotic and meiotic chromosome studies in 202 consecutive male patients. *Clin Genet* 1974; 5: 116-26.
13. Leon Speroff, MD- Marc A.Fritz, MD. Male infertility. *Clinical gynecologic andocrinology and infertility 7th edition: 1135-1174.*
14. Lyon MF, Meredith R. Autosomal translocations causing male sterility and viable aneuploidy in the mouse. *Cytogenetics* 1966; 5: 335-54.
15. Micic M. Micic S. Chromosomal constitution of infertile men. *Clin Genet* 1984; 25: 33-6.

16. Palermo GD, Schlegel PN. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *N Engl Med* 1998; 338: 588-90.
17. Patsalis PC, Sismani C. Effects of transmission of Y chromosome AZF_c deletions. *Lancet* 2002; 360: 1222-24.
18. Repping S, Skaletsky H. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 906-22.
19. Retief AE, Van Zyl JA. Chromosome studies in 496 infertile males with a sperm count below 10 million per ml. *Hum Genet* 1984; 66: 162-4.
20. Robert D. The genetics of male reproductive failure: what every clinician needs to know. *Sexuality, Reproduction & menopause* December 2004; Vol 2, No 4: 213-18.
21. Staessen C, Coonen E. Preimplantation diagnosis for X and Y normality in embryos from 3 Klinefelter patients. *Hum Reprod* 1996; 11: 1650-3.
22. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the non fluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1996; 34: 119-24.
23. Tournaye H, Staessen C. Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod* 1996; 11: 1644-9.
24. Van Assche E, Bonduelle M. Cytogenetics of infertile men. In : Steirteghem AV, Devroey P, editors. *Genetics and Assisted Human Conception* . *Hum Reprod* 1996; 11 Suppl 4: 1-24.
25. Zuffardi O, Tiepolo L. Frequencies and types of chromosome abnormalities associated with human male infertility. In : Crosignani PG, Rubin BL, Fraccaro M, editors. *Genetic control of gamete production and function*. New York Academic Press 1982: 261-73.