

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ DẠNG BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ Ở BỆNH NHÂN VÔ TINH, THIỂU TINH NẶNG TẠI BỆNH VIỆN BƯU ĐIỆN

Nguyễn Mạnh Kiên¹, Bùi Thị Lành¹
Vũ Thị Hà² và Nguyễn Văn Long^{1,✉}

¹Bệnh viện Bưu điện

²Trường Đại học Y Hà Nội

Bất thường di truyền là một trong những nguyên nhân chính gây vô tinh hoặc thiếu tinh ở nam giới vô sinh. Nghiên cứu nhằm mô tả một số dạng bất thường nhiễm sắc thể trên bệnh nhân vô sinh nam có kết quả tinh dịch đồ vô tinh hoặc thiếu tinh nặng tại Bệnh viện Bưu điện. Trong đó, việc phân tích nhiễm sắc thể được thực hiện bằng kỹ thuật nhuộm băng G từ mẫu tế bào máu ngoại vi. Kết quả đánh giá nhiễm sắc thể đồ của 180 nam giới vô sinh cho thấy 136 bệnh nhân mắc hội chứng Klinefelter (75,56%), 5 bệnh nhân mắc hội chứng Jacobs (2,78%), 35 bệnh nhân bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể (19,44%) và 4 bệnh nhân rối loạn phát triển giới tính (người nam karyotype 46,XX, chiếm 2,22%). Kết quả nghiên cứu có ý nghĩa quan trọng trong xác định nguyên nhân gây tình trạng vô sinh, thiếu tinh nặng ở nam giới vô sinh, đồng thời giúp các bác sĩ lâm sàng định hướng phác đồ điều trị phù hợp trong hỗ trợ sinh sản. Các nghiên cứu tiếp theo cần thiết được thực hiện để đánh giá hiệu quả can thiệp của các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản đối với người nam có bất thường nhiễm sắc thể.

Từ khóa: Bất thường nhiễm sắc thể, vô tinh, thiếu tinh.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo báo cáo của WHO khoảng 17,5% dân số trưởng thành bị ảnh hưởng bởi vô sinh hiếm muộn.¹ Tại Việt Nam, tỷ lệ vô sinh ở các cặp vợ chồng trẻ là 7,7% với xu hướng ngày càng gia tăng.² Theo Nguyễn Đắc Nguyên, trong các cặp vợ chồng vô sinh nguyên phát, nguyên nhân do cả 2 vợ chồng, chỉ do người chồng, chỉ do người vợ lần lượt chiếm 54,9%, 21,3% và 18,7%.³ Tình trạng vô sinh nam ngày càng phổ biến, có xu hướng gia tăng và trẻ hóa. Ngoài các nguyên nhân gây vô sinh nam như rối loạn nội tiết, giãn tĩnh mạch thừng tinh, chấn thương, quai bị... phải nhắc tới nguyên nhân di truyền

do bất thường nhiễm sắc thể. Tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể ở nam giới vô sinh cao gấp 10 lần so với dân số nói chung, bất thường nhiễm sắc thể gặp trong số 5% bệnh nhân bị thiếu tinh nặng và 10% - 15% bệnh nhân bị vô tinh.^{4,5} Bất thường nhiễm sắc thể gồm bất thường số lượng, bất thường cấu trúc từ đơn giản đến phức tạp. Những bất thường ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh thường liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính hoặc các vùng gen tham gia hoạt động sản xuất, biệt hóa tinh trùng. Khoảng 10% số gen trong bộ gen có liên quan đến quá trình sinh tinh, một số đột biến ở những gen này có thể gây ức chế hoàn toàn quá trình sinh tinh.⁶ Tüttelmann và cộng sự đã báo cáo một số đột biến gây bệnh ở các gen như *NR5A1*, *DMRT1* và *TEX11*, gây ra tình trạng vô tinh ở nam giới.⁷ Nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu mô tả đặc điểm một số dạng bất thường nhiễm

Tác giả liên hệ: Nguyễn Văn Long

Bệnh viện Bưu điện

Email: vanlong16@gmail.com

Ngày nhận: 07/10/2024

Ngày được chấp nhận: 21/11/2024

sắc thể ở bệnh nhân vô sinh nam có kết quả tinh dịch đồ vô tinh hoặc thiếu tinh nặng nhằm cung cấp cơ sở quan trọng giúp các bác sĩ chẩn đoán nguyên nhân vô sinh và lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- 180 người nam đến khám tại Bệnh viện Bưu điện trong thời gian từ tháng 2/2021 đến tháng 5/2024, có tất cả các tiêu chuẩn sau:

- Người nam từ các cặp vợ chồng được chẩn đoán vô sinh, là tình trạng một cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản, chung sống với nhau trên một năm, có quan hệ tình dục đều đặn, không sử dụng bất kỳ biện pháp tránh thai nào, mà không thể có con.

- Kết quả tinh dịch đồ không có tinh trùng trong tinh dịch hoặc thiếu tinh nặng (mật độ ≤ 5 triệu/ml, theo tiêu chuẩn của Tổ chức y tế thế giới WHO 2021), thời điểm thực hiện xét nghiệm sau 3 - 5 ngày kiêng xuất tinh.

- Kết quả phân tích nhiễm sắc thể từ tế bào máu ngoại vi có bất thường số lượng, cấu trúc hoặc kết hợp cả hai. Trường hợp người nam có karyotype 46,XX hoặc mất đoạn nhiễm sắc thể Y được thực hiện thêm xét nghiệm phát hiện gen SRY và khảo sát tình trạng vi mất đoạn trên vùng gen AZF.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Người bệnh mắc bệnh nội tiết, đang dùng thuốc, hóa chất ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh.

- Người bệnh vô tinh hoặc thiếu tinh nặng do suy sinh dục thứ phát, tắc nghẽn, xuất tinh ngược.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: mô tả chùm ca bệnh.

Quy trình nghiên cứu: Người bệnh đến khám và thực hiện các xét nghiệm cần thiết để chẩn đoán bệnh theo các tiêu chuẩn trên tại bệnh viện Bưu Điện trong thời gian từ 2/2021 đến 5/2024. Thông tin chẩn đoán và kết quả xét nghiệm được thu thập trên hệ thống HIS của bệnh viện.

Xử lý số liệu: Số liệu nghiên cứu được thu thập và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel 2019.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này nhằm mục đích khoa học, toàn bộ các thông tin nghiên cứu đều được bảo mật theo đúng quy định về bảo mật thông tin tại Bệnh viện Bưu điện. Các số liệu thu thập được chỉ sử dụng với mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Phân bố các dạng bất thường nhiễm sắc thể trong nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố các dạng bất thường nhiễm sắc thể ở bệnh nhân vô tinh, thiếu tinh nặng

Dạng bất thường	Vô tinh	Thiếu tinh nặng	Tổng, n (%)
Hội chứng Klinefelter	135	1	136 (75,56)
Hội chứng Jacobs	0	5	5 (2,78)
Chuyển đoạn	4	19	23 (12,78)
Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể Y	12	0	12 (6,68)
Người nam 46,XX	4	0	4 (2,22)
Tổng, n (%)	155 (86,11)	25 (13,89)	180 (100)

Nghiên cứu phát hiện 136 người bệnh mắc hội chứng Klinefelter (chiếm tỷ lệ 75,56%), 5 người bệnh mắc hội chứng Jacobs (chiếm tỷ lệ 2,78%), 23 người bệnh chuyển đoạn nhiễm sắc thể (chiếm tỷ lệ 12,78%) bao gồm chuyển đoạn nhiễm sắc thể thường, chuyển đoạn Robertson, chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể thường và

nhiễm sắc thể giới tính, 12 người bệnh bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể Y (chiếm tỷ lệ 6,68%) và 4 người bệnh rối loạn phát triển giới tính nam giới karyotype 46,XX (chiếm tỷ lệ 2,22%). Người bệnh tham gia nghiên cứu có kết quả tinh dịch đồ vô tinh chiếm 86,11%, thiếu tinh nạng chiếm 13,89%.

2. Bất thường số lượng nhiễm sắc thể

Bảng 2. Một số hội chứng gây bất thường số lượng nhiễm sắc thể

Hội chứng	Công thức nhiễm sắc thể	Vô tinh (n)	Thiếu tinh nạng (n)	Tổng n (%)
Hội chứng Klinefelter	47,XXY	130	0	133 (97,79)
	47,XY,i(X)(q10)	1	0	
	47,XX,del(Y)(q11),t(6;10)(q16;p12)	1	0	
	48,XXXY	1	0	
	Khảm	47,XXY[91]/46,XY[9]	1	
	47,XXY[89]/46,XY[11]	1	0	3 (2,21)
	47,XYY[18]/46,XY[32]	0	1	
Tổng, n (%)		135 (99,26)	1 (0,74)	136 (100)
Hội chứng Jacobs	47,XYY	0	5 (100)	5 (100)

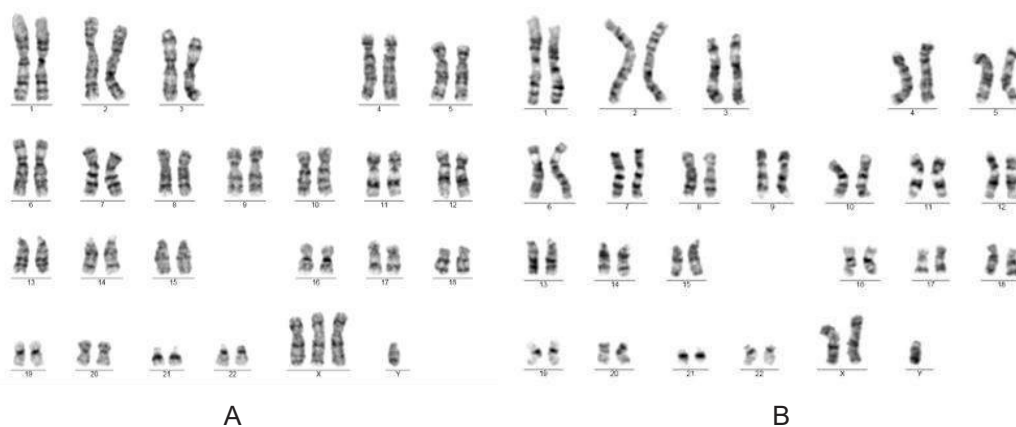
p: ký hiệu nhánh ngắn của nhiễm sắc thể

q: ký hiệu nhánh dài của nhiễm sắc thể

i: ký hiệu cho nhiễm sắc thể đều (isochromosome)

del: ký hiệu cho loại bất thường mất đoạn (deletion)

t: ký hiệu cho loại bất thường chuyển đoạn (translocation)



Hình 1. Một số karyotype bất thường số lượng nhiễm sắc thể
(A: 48,XXXY; B: 47,XXY)

Trong 136 người bệnh mắc hội chứng Klinefelter: 133 trường hợp thuần chiếm tỷ lệ 97,79%; 3 trường hợp khảm chiếm tỷ lệ 2,21%; 135 trường hợp vô tinh chiếm tỷ lệ 99,26%, 1

trường hợp thiếu tinh nặng chiếm tỷ lệ 0,74%.

Toàn bộ 5 trường hợp mắc hội chứng Jacobs đều thuộc nhóm thiếu tinh nặng.

3. Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể

Chuyển đoạn nhiễm sắc thể

Bảng 3. Các dạng bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể

Dạng bất thường	Công thức nhiễm sắc thể	Vô tinh	Thiếu tinh	Tổng, n (%)
Chuyển đoạn nhiễm sắc thể thường	46,XY,t(3;18)(p11;p11)	2	0	15 (65,22)
	46,XY,t(8;21)(q21.3;p13)			
	46,XY,t(6;9)(q21;q34)	13		
	46,XY,t(15;20)(q11.2; q13.2)			
	46,XY,t(7;15)(q31;q21)			
	46,XY,t(3;14)(p25;q23)	0		
	46,XY,t(1;4)(p13;q35)			
	46,XY,t(4;9)(p14;q33)			
	46,XY,t(3;18)(q21;p11.2)			
	46,XY,t(9;21)(p11;q11)			
	46,XY,t(8;21)(p21;q21)			
	46,XY,t(1;4)(p22;q28)			
	46,XY,t(5;13)(q23;q21)			
	46,XY,t(12;22)(q24.33;q13.1)			
	46,XY,t(2;13)(p23;q31)			
Chuyển đoạn Robertson	45,XY,rob(14;21)(q10;q10)	0	6	6 (26,09)
	45,XY,rob(13;14)(q10;q10)			
	45,XY,rob(14;22)(q10;q10)			
	45,XY,rob(13;22)(q10;q10)			
Chuyển đoạn nhiễm sắc thể giới tính	46,XY,t(4;Y)(p13;p11.3)	2	0	2 (8,69)
	46,XY,t(7;X)(q21;p22.1)			
Tổng, n (%)		4 (17,39)	19 (82,61)	23 (100)

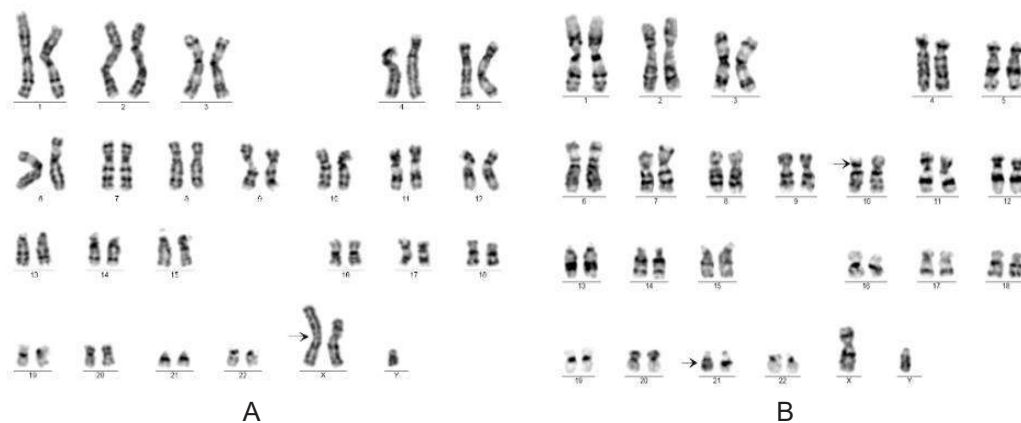
rob: ký hiệu cho chuyển đoạn Robertson, một loại chuyển đoạn giữa 2 nhiễm sắc thể tâm đầu

Trong 23 trường hợp mang chuyển đoạn nhiễm sắc thể có 15 trường hợp chuyển đoạn nhiễm sắc thể thường chiếm tỷ lệ 65,22%, 2

trường hợp chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể thường và nhiễm sắc thể giới tính chiếm tỷ lệ 8,69% và 6 trường hợp chuyển đoạn hòa hợp

tâm Robertson chiếm tỷ lệ 26,09%. 2 trường hợp chuyển đoạn nhiễm sắc thể thường và 2 trường hợp chuyển đoạn liên quan nhiễm sắc thể giới tính có kết quả tinh dịch đồ vô tinh chiếm

tỷ lệ 17,39%, 19 trường hợp chuyển đoạn còn lại trong nghiên cứu kết quả tinh dịch đồ thiếu tinh nạng chiếm tỷ lệ 82,61%.



Hình 2. Một số karyotype bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể
(A: 47,XY,i(X)(q10); B: 46,XY,t(10;21)(p11.2;q11.2))

Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể Y

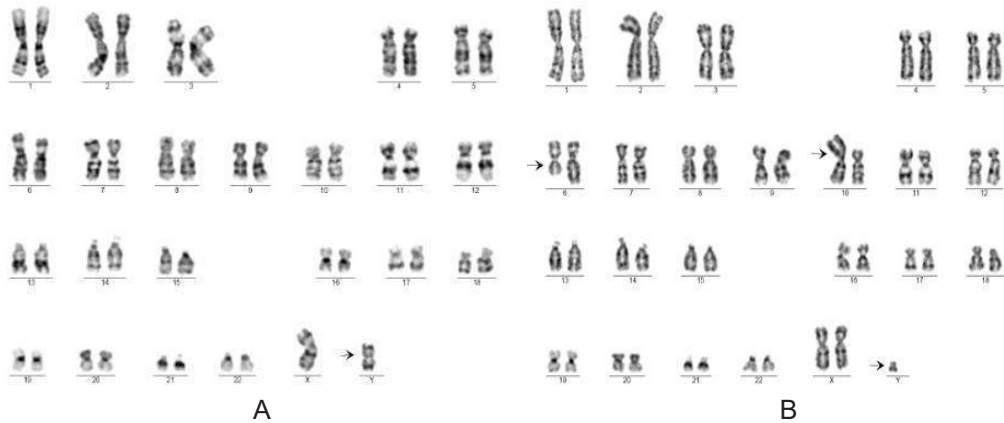
Bảng 4. Một số bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể Y

Dạng bất thường	Công thức nhiễm sắc thể	Vô tinh	Thiếu tinh	Tổng	
Mất đoạn NST Y	Thuần	46,XY,del(Y)(q11)	1	0	1
	Khảm	45,X[24]/46,X,del(Y)(q11)[26]	3	0	3
		45,X[4]/46,X,del(Y)(q12)[46]			
idic(Y)	Thuần	46,X,idic(Y)(p11.3)	2	0	2
	Khảm	45,X[10]/46,X,idic(Y)(q11.2)[40]	6	0	6
		45,X[30]/46,X,idic(Y)(q11.2)[20]			
		45,X[9]/46,X,idic(Y)(q11.2)[41]			
		45,X[10]/46,X,idic(Y)(q11.2)[40]			
		45,X[30]/46,X,idic(Y)(q11.2)[30]			
45,X[13]/46,X,idic(Y)(q11.2)[37]					

idic: ký hiệu cho nhiễm sắc thể đều hai tâm (*isodicentric*)

Trong 12 trường hợp bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể Y có 4 trường hợp mất đoạn nhánh dài nhiễm sắc thể Y: 1 trường hợp thuần và 3 trường hợp khảm; 8 trường hợp *idic* (Y):

2 trường hợp *idic*(Y)(p11.3) thuần và 6 trường hợp khảm *idic*(Y)(q11.2). Toàn bộ 12 trường hợp bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể Y này đều có kết quả tinh dịch đồ vô tinh.



Hình 3. Một số karyotype có bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể Y

(A: 46,X,idelic(Y)(p11.32); B: 47,XX,del(Y)(q11),t(6;10)(q16;p12))

Rối loạn phát triển giới tính: người nam karyotype 46,XX

Nghiên cứu phát hiện 4 trường hợp rối loạn phát triển giới tính người nam mang karyotype 46,XX, chiếm tỷ lệ 2,22%. Xét nghiệm SRY: 3 trường hợp kết quả dương tính (SRY+); 1 trường hợp kết quả âm tính (SRY-).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này mô tả một số dạng bất thường nhiễm sắc thể của 180 bệnh nhân vô tinh, thiếu tinh nặng tại Bệnh viện Bưu điện. Kết quả cho thấy tình trạng vô tinh có thể gặp khi người nam mắc hội chứng Klinefelter hoặc có các bất thường cấu trúc liên quan đến nhiễm sắc thể Y (như mất đoạn, isodicentric) hoặc mang chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể thường với nhiễm sắc thể giới tính tại các vùng gen tham gia sản xuất, biệt hóa tinh trùng, tình trạng thiếu tinh nặng có thể gặp khi người nam mắc hội chứng Jacobs hoặc mang chuyển đoạn giữa các nhiễm sắc thể thường, chuyển đoạn Robertson.⁸

Hội chứng Klinefelter chiếm tỷ lệ cao nhất 75,56%. Trong nhóm này karyotype 47,XXY chiếm tỷ lệ 95,59%, tương tự với kết quả trong nghiên cứu của Robert D Oates.⁹ Các biến thể hiếm gặp khác được mô tả trong nghiên cứu bao

gồm 1 trường hợp có thêm 2 nhiễm sắc thể X (48,XXX), 1 trường hợp nhiễm sắc thể X nhân đôi nhánh dài (47,XY,i(X)(q10)) và 1 trường hợp kết hợp bất thường số lượng và bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể Y (47,XX,del(Y)(q11),t(6;10)(q16;p12)). Klinefelter khảm chiếm tỷ lệ 4,41%: 2 trường hợp khảm vô tinh (47,XXY[91]/46,XY[9], 47,XXY[89]/46,XY[11]) có tỷ lệ dòng tế bào 47,XXY chiếm ưu thế; 1 trường hợp khảm thiếu tinh nặng (47,XXY[18]/46,XY[32]) có tỷ lệ dòng tế bào 46,XY chiếm ưu thế. Thể khảm ảnh hưởng đến mật độ tinh trùng trong tinh dịch, mức độ ảnh hưởng phụ thuộc tỷ lệ dòng tế bào bình thường và bất thường tại mô tinh hoàn. Vi phẫu thuật tinh hoàn tìm tinh trùng (Micro-TESE) kết hợp với tiêm tinh trùng vào trong bào tương noãn (ICSI) là phương pháp điều trị phù hợp cho bệnh nhân mắc hội chứng Klinefelter. Với trường hợp mắc hội chứng Klinefelter hiếm gặp có rối loạn di truyền phức tạp (47,XX,del(Y)(q11),t(6;10)(q16;p12)) vừa mang chuyển đoạn giữa hai nhiễm sắc thể thường, vừa mất đoạn nhánh dài nhiễm sắc thể Y càng làm trầm trọng thêm khả năng sản xuất tinh trùng vốn đã suy giảm trong bệnh cảnh hội chứng Klinefelter.

Nam giới mắc hội chứng Jacobs vẫn có khả năng sinh sản. Tuy nhiên, sự tồn tại của nhiễm sắc thể Y dư thừa trong quá trình giảm phân

có thể làm giảm khả năng sinh tinh.¹⁰ Do đó, số lượng tinh trùng của người mắc hội chứng Jacobs có thể dao động từ bình thường đến vô tinh. Với các trường hợp số lượng tinh trùng bình thường người mắc hội chứng Jacobs vẫn có khả năng mang thai tự nhiên, 5 trường hợp Jacobs trong nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tinh dịch đồ thiếu tinh nặng. Với các trường hợp mang thai khó khăn, có thể can thiệp bằng các biện pháp hỗ trợ sinh sản như thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) hoặc tiêm tinh trùng vào bào tương trứng (ICSI). Những bệnh nhân này nên được tư vấn di truyền và xét nghiệm di truyền tiền làm tổ để nắm được những rủi ro tiềm ẩn cho thế hệ sau.

Nam giới mắc hội chứng Klinefelter và hội chứng Jacobs thường có nồng độ testosterone giảm, suy sinh dục sớm. Những trường hợp này có thể được chỉ định điều trị nội khoa để tối ưu hóa quá trình sinh tinh trước khi tiến hành những can thiệp sau đó.

Quá trình sinh tinh là một quá trình biệt hóa tế bào cực kỳ phức tạp liên quan đến 2300 gen ảnh hưởng đến sự phát triển và trưởng thành của tế bào mầm.¹¹ Các gen này nằm chủ yếu trên nhiễm sắc thể giới tính, phần nhỏ nằm trên nhiễm sắc thể thường. Nghiên cứu của chúng tôi mô tả 19 trường hợp thiếu tinh nặng mang chuyển đoạn giữa các nhiễm sắc thể thường; 6 trường hợp thiếu tinh nặng mang chuyển đoạn Robertson; 4 trường hợp vô tinh, trong đó: 2 trường hợp mang chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể thường và nhiễm sắc thể giới tính (46,XY,t(4;Y)(p13;p11.3); 46,XY,t(7;X)(q21;p22.1)), 2 trường hợp mang chuyển đoạn giữa các nhiễm sắc thể thường (46,XY,t(3;18)(p11;p11); 46,XY,t(8;21)(q21.3;p13)).

Chuyển đoạn Robertson còn gọi là chuyển đoạn hòa hợp tâm nằm trong nhóm chuyển đoạn cân bằng, xảy ra ở các nhiễm sắc thể tâm đầu (nhiễm sắc thể số 13, 14, 15, 21,

22). Các nghiên cứu chỉ ra rằng chuyển đoạn Robertson có thể dẫn đến nhiều kiểu sản xuất tinh trùng từ bình thường đến không có khả năng sản xuất tinh nguyên bào.¹² Tỷ lệ chuyển đoạn Robertson dao động từ 0,9%-3,4% trong nhóm nam giới vô sinh do rối loạn chức năng sinh tinh nghiêm trọng. Nghiên cứu của chúng tôi mô tả 6 trường hợp thiếu tinh nặng mang chuyển đoạn Robertson trong 180 bệnh nhân vô sinh nam, chiếm tỷ lệ 3,33%. Ngoài gây vô sinh, người mang chuyển đoạn còn có nguy cơ gây sảy thai liên tiếp, dị tật thai nhi hoặc một số hội chứng hay gặp như Down, Patau... do đó cần lựa chọn phương pháp hỗ trợ sinh sản phù hợp kết hợp tư vấn di truyền, sàng lọc trước sinh để sinh ra các em bé khỏe mạnh.

Nhóm bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể Y trong nghiên cứu gồm 4 trường hợp mất đoạn nhánh dài nhiễm sắc thể Y và 8 trường hợp nhiễm sắc thể Y đều hai tâm (idic(Y)). idic(Y) là dạng thường gặp trong các bất thường cấu trúc của nhiễm sắc thể Y với cơ chế hình thành được cho là do sự tái tổ hợp nội nhiễm sắc thể hoặc sự hợp nhất của các chromatid chị em theo sau sự đứt gãy của nhiễm sắc thể Y.¹³ Với cấu trúc hai tâm, nhiễm sắc thể Y trở nên bất ổn định, vì vậy các dòng tế bào khảm thường được tạo ra, trong đó hay gặp nhất là dòng tế bào 45,X.¹³ Trong 8 trường hợp idic(Y) quan sát được trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 2 trường hợp ở dạng thuần. Vị trí đứt gãy trên nhiễm sắc thể trong quá trình hình thành idic(Y) sẽ quyết định lượng vật chất di truyền còn được bảo tồn và mức độ của các hệ quả mất đoạn, lặp đoạn trên nhiễm sắc thể Y. Kết hợp của các bất thường cấu trúc này cùng với mức độ khảm khác nhau sẽ có những tác động đa dạng nên kiểu hình của mỗi trường hợp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do đặc điểm đối tượng là các cặp vợ chồng đến khám vô sinh nên kiểu hình người nam thường bình thường kèm theo vô tinh. Y

văn đã mô tả nhiều trường hợp idic(Y) có biểu hiện đa dạng như hội chứng Turner ở người nữ, vô sinh ở người nam, mơ hồ giới tính, rối loạn phát triển tuyến sinh dục, thể trạng thấp và một số biểu hiện khác.¹³

Rối loạn phát triển giới tính (DSD) là thuật ngữ chung cho nhiều tình trạng đặc trưng bởi sự phát triển giới tính không phù hợp giữa karyotype, tuyến sinh dục và bộ phận sinh dục. Người nam karyotype 46,XX nằm trong nhóm rối loạn phát triển giới tính hiếm gặp với tỷ lệ khoảng 1:20.000 trẻ nam được sinh ra. Trường hợp đầu tiên được mô tả vào năm 1964 bởi De la Chapelle, sau đó nhiều trường hợp tương tự được mô tả nhưng để giải thích cơ chế bệnh sinh cho các trường hợp này còn gặp khó khăn. Người nam karyotype 46,XX có đặc điểm lâm sàng: kiểu hình nam, tinh hoàn nhỏ hoặc tinh hoàn ẩn, có thể gặp tật lỗ tiểu thấp, vô tinh, suy sinh dục tăng gonadotropin, chứng vú to nam giới, giảm ham muốn... Các đặc điểm lâm sàng này tương tự với biểu hiện của người nam mắc hội chứng Klinefelter, tuy nhiên có một số điểm khác biệt: ở người nam mắc hội chứng Klinefelter, chiều cao thường phát triển hơn, hầu hết không mất đoạn vùng AZF và gen SRY, một số trường hợp vẫn có khả năng sản xuất tinh trùng. Ở người nam karyotype 46,XX, thường mất đoạn hoàn toàn vùng AZF dẫn đến tình trạng vô tinh, gen SRY phát hiện được ở 80% trường hợp. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 4 trường hợp nam giới vô tinh trong đó 3 trường hợp SRY dương tính; 1 trường hợp SRY âm tính. Ngoài gen SRY còn nhiều gen khác như SOX9, SOX3, DAX1, WT1, FGF9, SF1... cũng tham gia vào chuỗi phản ứng xác định giới tính.^{14,15} Người nam karyotype 46,XX có SRY âm tính có thể phát hiện bất thường ở các gen kể trên bằng các kỹ thuật giải trình tự gen.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu mô tả một số dạng bất thường nhiễm sắc thể của 180 nam giới vô sinh với tình trạng vô tinh, thiểu tinh nặng. Kết quả cho thấy tình trạng vô tinh gặp chủ yếu ở nhóm người bệnh mắc hội chứng Klinefelter hoặc có các bất thường cấu trúc liên quan đến nhiễm sắc thể Y (như mất đoạn, isodicentric) hoặc mang chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể thường với nhiễm sắc thể giới tính. Tình trạng thiểu tinh nặng có thể gặp khi người nam mắc hội chứng Jacobs hoặc mang chuyển đoạn giữa các nhiễm sắc thể thường, chuyển đoạn Robertson. Kết quả nghiên cứu cung cấp cơ sở quan trọng giúp các bác sĩ chẩn đoán nguyên nhân vô sinh do bất thường nhiễm sắc thể và lựa chọn phương pháp hỗ trợ sinh sản phù hợp, như thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) hay tiêm tinh trùng vào bào tương trứng (ICSI).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. 1 in 6 people globally affected by infertility. Accessed October 24, 2024. <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>
2. Bộ Y tế. Chuyên gia khuyến cáo cần chủ động tầm soát vô sinh, hiếm muộn - Chương trình mục tiêu quốc gia. Accessed October 24, 2024. https://moh.gov.vn/chuong-trinh-muc-tieu-quoc-gia/-/asset_publisher/7ng11fEWgASC/content/chuyen-gia-khuyen-cao-can-chu-ong-tam-soa-t-vo-sinh-hiem-muon
3. Nguyễn Đắc Nguyên, Trần Thị Thu, Trần Đức Thịnh, và cs. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến cặp vợ chồng vô sinh nguyên phát. *Tạp chí Phụ sản*. 2021;19(2):41-47. doi:10.46755/vjog.2021.2.1224
4. Ceylan GG, Ceylan C, Elyas H. Genetic anomalies in patients with severe oligozoospermia and azoospermia in eastern Turkey: a prospective study. *Genet Mol Res*.

2009;8(3):915-922. doi:10.4238/vol8-3gmr616

5. Kuroda S, Usui K, Sanjo H, et al. Genetic disorders and male infertility. *Reprod Med Biol*. 2020;19(4):314-322. doi:10.1002/rmb2.12336

6. Yoshida A, Miura K, Shirai M. Cytogenetic survey of 1,007 infertile males. *Urologia internationalis*. 1997;58(3):166-176.

7. Tüttelmann F, Ruckert C, Röpke A. Disorders of spermatogenesis: Perspectives for novel genetic diagnostics after 20 years of unchanged routine. *Med Genet*. 2018;30(1):12-20. doi:10.1007/s11825-018-0181-7

8. Liang Y, Xie Y, Kong S, et al. Complex Chromosomal Rearrangement Causes Male Azoospermia: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in Genetics*. 2022;13:792539. doi:10.3389/fgene.2022.792539

9. Oates RD. The Genetic Basis of Male Reproductive Failure. *Urologic Clinics of North America*. 2008;35(2):257-270. doi:10.1016/j.ucl.2008.01.015

10. Milazzo JP, Rives N, Mousset-Siméon N, et al. Chromosome constitution and apoptosis of immature germ cells present in sperm of two 47,XYY infertile males. *Hum Reprod*. 2006;21(7):1749-1758. doi:10.1093/

humrep/del051

11. Schultz N, Hamra FK, Garbers DL. A multitude of genes expressed solely in meiotic or postmeiotic spermatogenic cells offers a myriad of contraceptive targets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(21):12201-12206. doi:10.1073/pnas.1635054100

12. Foresta C, Garolla A, Bartoloni L, et al. Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):152-156. doi:10.1210/jc.2004-1469

13. Yang Y, Hao W. Clinical, cytogenetic, and molecular findings of isodicentric Y chromosomes. *Molecular Cytogenetics*. 2019;12:55. doi:10.1186/s13039-019-0465-x

14. Terribile M, Stizzo M, Manfredi C, et al. 46,XX Testicular Disorder of Sex Development (DSD): A Case Report and Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):371. doi:10.3390/medicina55070371

15. Elzaiat M, McElreavey K, Bashamboo A. Genetics of 46,XY gonadal dysgenesis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;36(1):101633. doi:10.1016/j.beem.2022.101633

Summary

THE SPECTRUM OF CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH AZOOSPERMIA AND SEVERE OLIGOZOOSPERMIA AT BUU DIEN HOSPITAL

Genetic abnormalities are one of the main causes of azoospermia or oligospermia in infertile men. The study aims to describe various types of chromosomal abnormalities in infertile men with azoospermia or severe oligospermia treated at Buu Dien Hospital. Karyotype assessments were conducted using peripheral blood samples analyzed by G-banding techniques. The results of 180 infertile men showed that 136 patients had Klinefelter syndrome (75.56%), 5 patients had Jacobs syndrome (2.78%), 35 patients had chromosomal abnormalities (19.44%) and 4 patients had sex development disorders (male karyotype 46,XX, accounting for 2.22%). The research results are important in determining the causes of infertility and severe oligospermia in infertile men, as well as assist clinicians to select appropriate treatment regimens for reproduction. Further studies are needed to explore the long-term outcomes of assisted reproductive techniques in men with chromosomal abnormalities.

Keywords: Chromosomal abnormality, azoospermia, oligozoospermia.