

- microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology*. 2014;2:5-19.
7. **Diagnostic evaluation of the infertile male:** a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015:e18-e25.
8. **Kohn TP, Kohn JR, Owen RC, Coward RM.** The Prevalence of Y-chromosome Microdeletions in Oligozoospermic Men: A Systematic Review and Meta-analysis of European and North American Studies. *Eur Urol*. 2019;76:626-636.
9. **Gumus E, Kati B, Pelit ES, Ordek E, Ciftci H.** A different look at genetic factors in individuals with non-obstructive azoospermia or oligospermia in our research study: To whom, which threshold, when, in what way? *Rev Int Androl*. 2021;19:41-48.
10. **Li LX, Dai HY, Ding XP, et al.** Investigation of AZF microdeletions in patients with Klinefelter syndrome. *Genet Mol Res*. 2015;14:15140-15147.
11. **Akinsal EC, Baydilli N, Dundar M, Ekmekcioglu O.** The frequencies of Y chromosome microdeletions in infertile males. *Turk J Urol*. 2018;44:389-392.
12. **Sciarra F, Pelloni M, Faja F, et al.** Incidence of Y chromosome microdeletions in patients with Klinefelter syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2019;42:833-842.

MẤT ĐOẠN GR/GR TRÊN NHIỄM SẮC THỂ Y KÈM BẤT SẢN BẨM SINH ỒNG DẪN TINH HAI BÊN - BÁO CÁO 4 TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Lê Đình Hiếu¹, Lê Phi Hùng², Trần Nhật Thăng³, Lý Thái Lộc²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Kết hợp mất đoạn b1/b3 kèm sinh tinh bình thường và bất sản bẩm sinh ống dẫn tinh (ODT) hai bên mới được báo cáo gần đây. Chúng tôi trình bày 4 trường hợp bị mất đoạn gr/gr với các biểu hiện sinh tinh khác nhau kèm bất sản bẩm sinh ODT hai bên.

Đối tượng và phương pháp: Báo cáo loạt trường hợp bệnh.

Kết quả: Bốn bệnh nhân (BN) đều có các chỉ số tinh dịch đồ gợi ý vô tinh bé tắc [thể tích (0.4-1 mL) và pH (6.5-7.0) tinh dịch đều thấp] và bất sản túi tinh 2 bên. Ngoài mất đoạn gr/gr, bốn BN đều có các yếu tố nguy cơ gây giảm sinh tinh: thuốc lá và rượu bia (BN 1 và 2), quai bị (BN 3) và nghề nghiệp lao động nặng nhọc, giãn tĩnh mạch tinh trái và suy giảm chức năng tinh hoàn (BN 4). Ở BN 1 và 2, sinh tinh được xem như bình thường vì có thể chọc hút mào tinh dễ dàng lấy tinh trùng. Ở BN 3 và 4, chọc hút mào tinh không tìm thấy tinh trùng, phải ly trích tinh trùng từ tinh hoàn (TESE: testicular sperm extraction) với chất lượng tinh trùng tốt hơn ở BN 2 so với BN 3.

¹Bộ môn Thận-Niệu-Nam Khoa, Trường Đại Học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

²Khoa Hiếm Muộn, Bệnh viện Hùng Vương

³Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại Học Y Dược TP.HCM

Liên hệ tác giả: Ts. Lê Đình Hiếu

Email: hlduro2002@yahoo.com

Ngày nhận bài: 7/8/2021

Ngày phân biện: 9/8/2021

Ngày duyệt bài: 5/9/2021

Kết luận: Theo hiểu biết của chúng tôi, đây có thể là những trường hợp lâm sàng đầu tiên trong y văn mô tả kết hợp mất đoạn gr/gr với biểu hiện sinh tinh khác nhau và bất sản bẩm sinh ODT hai bên. Cần thêm nhiều báo cáo tương tự để tiếp tục nghiên cứu cơ chế bệnh sinh và tiên lượng.

Từ khoá: mất đoạn gr/gr, bất sản bẩm sinh ống dẫn tinh, sinh thiết tinh hoàn qui ước.

SUMMARY

INFERTILE PATIENTS WITH Y-CHROMOSOME GR/GR DELETION AND CONGENITAL BILATERAL ABSENCE OF VAS DEFERENS

Background and Aims: An infertile man with Y-chromosome b1/b3 deletion presenting as normal spermatogenesis and congenital bilateral absence of vas deferens (CBAVD) has just been reported in the literature. We report 4 infertile men suffering from Y-chromosome gr/gr deletion with varying levels of spermatogenesis and CBAVD.

Patients and methods: This is a case-series report.

Results: Four patients had typical seminal-fluid parameters of an obstructive azoospermia (low sperm volume and pH) due to CBAVD in association with bilateral seminal vesicle agenesis detected by transrectal ultrasound. Besides gr/gr deletion, risk factors for impaired spermatogenesis were also found, including heavy cigarette smoking and alcohol consumption in patient 1 and 2, history of mumps parotitis in patient 3, and varicoceles of the left testis and hypogonadism in patient 4. In patient 1 and 2, spermatogenesis was considered as normal as mobile spermatozoa could be easily aspirated via PESA technique. In patients 3 and 4, sperms were not found via PESA technique but could be extracted via TESE technique.

Bilateral testicular biopsies showed severe hypospermatogenesis in patients 3 and 4.

Conclusion: To our knowledge, these could be the first clinical cases in the literature describing the combination of Y-chromosome gr/gr deletion with CBAVD. More cases need to be accumulated to assess the effects of these congenital anomalies on spermatogenesis.

Keywords: gr/gr deletion, congenital absence of vas deferens, TESE: testicular sperm extraction.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhánh dài nhiễm sắc thể Y (Yq) chứa một số gen quan trọng cho quá trình sinh tinh, tập trung ở 3 vùng AZFa, AZFb và AZFc. Mất đoạn hoàn toàn AZFa hoặc AZFb có thể gây vô tinh.¹ Mất đoạn AZFc thường gặp nhất, gồm mất đoạn hoàn toàn (b2/b4) và mất đoạn bán phần (b1/b3, b2/b3 và gr/gr).

Mất đoạn gr/gr được xem là yếu tố nguy cơ gây thiếu tinh và vô tinh (OR=1.76, KTC 95% = 1,21–2,66) hơn là nguyên nhân.² Chúng tôi trình bày 4 trường hợp mất đoạn gr/gr với biểu hiện sinh tinh khác nhau đi kèm bất sản bẩm sinh ống dẫn tinh (ODT) hai bên.

II. TRÌNH BÀY BỆNH ÁN BỆNH NHÂN 1

Bệnh nhân (BN) nam, sinh năm 1988. Vợ sinh năm 1989, chưa có thai từ lúc lập gia đình (1/2015). BN hút thuốc 10 điếu/ngày từ 15 năm nay, nhậu 1 lần/tuần (khoảng 5-6 lon bia/lần, 15 năm). BN là công nhân ngành may mặc.

BN cao 160 cm, nặng 58 kg. Khám bìu: tinh hoàn phải và trái 15 và 17 mL, mào tinh 2 bên căng, ODT 2 bên không sờ thấy, không giãn tĩnh mạch tinh 2 bên.

Tinh dịch đồ: 1 mL, pH 6,5, không có tinh

trùng. Siêu âm qua trực tràng: không có túi tinh 2 bên, thể tích (38 x 31 x 26 mm) và cấu trúc tiền liệt tuyến bình thường. Khảo sát trực hạ đồi – tuyến yên – tinh hoàn: T 3,14ng/mL, E₂ 21,67 pg/mL, tỷ số T/E₂ 13,68, FSH 3,75 IU/L, LH 2,35 IU/L, Prolactin 15,61 ng/mL.

Nhiễm sắc thể đồ 46XY và mất đoạn bán phần AZFc (gr/gr).

BN được chẩn đoán ‘vô tinh do bất sản ODT hai bên kèm mất đoạn bán phần AZFc (gr/gr), có yếu tố nguy cơ thuốc lá và bia’. BN được tư vấn di truyền và đồng ý phẫu thuật lấy tinh trùng để thực hiện ICSI (intracytoplasmic sperm injection).

Chọc hút mào tinh trái qua da có nhiều tinh trùng di động đủ thực hiện 3 chu kỳ ICSI.

BỆNH NHÂN 2

Bệnh nhân (BN) nam, sinh năm 1990. Vợ sinh năm 1990, chưa có thai từ lúc lập gia đình (11/2019). BN hút thuốc 10 điếu/ngày trong vòng 10 năm nay và bỏ thuốc lá từ 4 năm nay, nhậu 1-2 lần/tuần (khoảng 7-8 lon bia/lần, 10 năm). BN là tài xế xe tải.

BN cao 170 cm, nặng 62 kg. Khám bìu: tinh hoàn phải và trái 17 và 18 mL, mào tinh 2 bên căng, ODT 2 bên không sờ thấy, không giãn tĩnh mạch tinh 2 bên.

Tinh dịch đồ: 1,5 mL, pH 7, không có tinh trùng. Siêu âm qua trực tràng: không có túi tinh 2 bên, thể tích (40 x 30 x 23 mm) và cấu trúc tiền liệt tuyến bình thường. Khảo sát trực hạ đồi – tuyến yên – tinh hoàn: T 5,21ng/mL, E₂ 15,1 pg/mL, tỷ số T/E₂ 32,6, FSH 2,55 IU/L, LH 4,84 IU/L, Prolactin 13,4ng/mL.

Nhiễm sắc thể đồ 46XY và mất đoạn bán phần AZFc (gr/gr).

BN được chẩn đoán ‘vô tinh do bất sản

ODT hai bên kèm mất đoạn bán phần AZFc (gr/gr), có yếu tố nguy cơ thuốc lá và bia’. BN được tư vấn di truyền và đồng ý phẫu thuật lấy tinh trùng để thực hiện ICSI.

Chọc hút mào tinh trái qua da có nhiều tinh trùng di động đủ thực hiện 2 chu kỳ ICSI.

BỆNH NHÂN 3

BN nam, sinh năm 1990. Vợ sinh năm 1990, chưa có thai từ lúc lập gia đình (9/2017). Tiền căn quai bị lúc 15 tuổi. BN là nhân viên quản lý siêu thị.

BN cao 168 cm, nặng 63 kg. Khám bìu: tinh hoàn phải và trái 20 và 15 mL, mào tinh 2 bên không căng – mềm, ODT 2 bên không sờ thấy, không giãn tĩnh mạch tinh 2 bên.

Tinh dịch đồ: 0,4 mL, pH 7, không có tinh trùng. Siêu âm qua trực tràng: không có túi tinh 2 bên, thể tích (32 x 30 x 21 mm) và cấu trúc tiền liệt tuyến bình thường. Khảo sát trực hạ đồi – tuyến yên – tinh hoàn: T 3,20ng/mL, E₂ 26,48 pg/mL, tỷ số T/E₂ 11,4, FSH 3,83 IU/L, LH 3,62 IU/L, Prolactin 10,60 ng/mL.

Nhiễm sắc thể đồ 46XY và mất đoạn bán phần AZFc (gr/gr).

BN được chẩn đoán ‘vô tinh do bất sản ODT hai bên kèm mất đoạn bán phần AZFc (gr/gr), có yếu tố nguy cơ quai bị. BN được tư vấn di truyền và đồng ý phẫu thuật lấy tinh trùng để thực hiện ICSI.

Chọc hút mào tinh 2 bên qua da: không có tinh trùng. Sinh thiết tinh hoàn 2 bên (nhu mô vàng óng và rấp) có tinh trùng di động đủ thực hiện 1-2 chu kỳ ICSI.

Giải phẫu bệnh lý mô tinh hoàn: teo tinh hoàn hỗn hợp (mixed testicular atrophy). Tỷ lệ có tinh trùng dài bên phải là 6/62 = 9,6% (điểm Johnsen 1), và bên trái là 16/112 = 14,3% (điểm Johnsen 1).

BỆNH NHÂN 4

BN nam, sinh năm 1983. Vợ sinh năm 1995, chưa có thai từ lúc lập gia đình (5/2017). BN là công nhân đi xà lan chở vật liệu xây dựng.

BN cao 165 cm, nặng 65 kg. Khám bìu: tinh hoàn phải và trái 15 và 13 mL, mào tinh 2 bên không căng – mềm, ODT 2 bên không sờ thấy, giãn tĩnh mạch tinh trái độ 2.

Tinh dịch đồ: 0,7 mL, pH 7, không có tinh trùng. Siêu âm qua trực tràng: không có túi tinh 2 bên, thể tích (44 x 29 x 28 mm) và cấu trúc tiền liệt tuyến bình thường. Khảo sát trục hạ đồi – tuyến yên – tinh hoàn: T 2.44 ng/mL, E₂ 16,58 pg/mL, tỷ số T/E₂ 13,9, FSH 9,51 IU/L, LH 6,35 IU/L, Prolactin 16,54 ng/mL.

Nhiễm sắc thể đồ 46XY và mất đoạn bán phần AZFc (gr/gr).

BN được chẩn đoán vô tinh do bất sản ODT hai bên kèm mất đoạn bán phần AZFc (gr/gr), có yếu tố nguy cơ giãn tĩnh mạch thừng tinh và suy giảm hormone sinh dục nam.

BN được dùng hCG 5000 IU/tuần, tiêm bắp trong 3 tháng và xét nghiệm nội tiết tố mỗi tháng. hMG 75 IU x 2 lần/tuần được sử dụng kết hợp ở tháng thứ 3 vì giảm thấp FSH (1,32 IU/L) và LH (0,73 IU/L) trong quá trình điều trị. Kết quả nội tiết tố ngay trước phẫu thuật lấy tinh trùng: T 4,11 ng/mL, E₂ 22,70 pg/mL, tỷ số T/E₂ 17,1, FSH 2,79IU/L, LH 1,19 IU/L, Prolactin 21,90 ng/mL. BN được tư vấn di truyền và đồng ý phẫu thuật lấy tinh trùng để thực hiện ICSI.

Chọc hút mào tinh 2 bên qua da: không có tinh trùng. Sinh thiết tinh hoàn 2 bên (nhu mô vàng nhạt và ít rấp) có nhiều tinh trùng dạng D, không đủ thực hiện ICSI.

Giải phẫu bệnh lý mô tinh hoàn: teo tinh hoàn hỗn hợp. Tỷ lệ có tinh trùng dài bên

phải là $12/75 = 16\%$ (điểm Johnsen 2), bên trái là $8/52 = 15,4\%$ (điểm Johnsen 2).

III. BÀN LUẬN

Đây là những trường hợp lâm sàng đầu tiên ghi nhận kết hợp mất đoạn bán phần AZFc (gr/gr) và bất sản bẩm sinh ODT hai bên. Chúng tôi chỉ định thường qui xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ (karyotype) và AZF ở tất cả BN vô tinh không bế tắc và thiếu tinh nặng ($<5 \times 10^6/\text{mL}$), kể cả bất sản bẩm sinh ODT, nhờ đó có thể phát hiện các trường hợp này.

Tuy nhiên, chỉ định xét nghiệm di truyền trong tiếp cận hiếm muộn nam hiện chưa có đồng thuận, đặc biệt đối với AZF. Trong khi Hội Y Học Sinh Sản Hoa Kỳ (American Society of Reproductive Medicine) khuyến cáo cả 2 xét nghiệm (karyotype và AZF) ở nam giới hiếm muộn chuẩn bị làm ICSI thì NICE (National Institute for Health and Care Excellence) chỉ khuyến cáo karyotype. Mặc dù xét nghiệm AZF thường không được chỉ định ở BN có bất thường nhiễm sắc thể (NST), vô tinh bế tắc và suy chức năng tinh hoàn thứ phát do suy chức năng trục hạ đồi – tuyến yên, nhiều báo cáo cho thấy mất đoạn AZF có thể xảy ra ở các trường hợp này (chẳng hạn ở hội chứng Klinefelter và giãn tĩnh mạch thừng tinh). Do đó, bất kỳ chẩn đoán nào đi kèm với vô tinh hay thiếu tinh nặng cũng nên là chỉ định xét nghiệm AZF.³ Cơ sở lý luận cho khuyến cáo này có thể tham khảo chi tiết ở tài liệu tham khảo 3 và 4.^{3,4}

Do đó, chúng tôi tin rằng nếu xét nghiệm AZF có thể thực hiện thường qui trong bất sản bẩm sinh ODT, sẽ có nhiều báo cáo hơn trong tương lai về mất đoạn AZF đi kèm và do đó, giúp đánh giá đầy đủ hơn về các tác động lên quá trình sinh tinh của các bất thường bẩm sinh này. Gần đây, Kuroda và

cs. báo cáo trường hợp đầu tiên kết hợp mất đoạn b1/b3 kèm sinh tinh bình thường và bất sản bẩm sinh ODT hai bên.⁵

Hai nghiên cứu lớn tại 2 trung tâm nam khoa và hiếm muộn tại Thổ Nhĩ Kỳ, lần lượt trên 500 BN vô tinh hoặc thiếu tinh nặng ($<5 \times 10^6/\text{mL}$) và 1616 BN hiếm muộn nam, được công bố gần đây không ghi nhận mất đoạn AZF hay bất thường nhiễm sắc thể ở trường hợp nào trong 35 và 114 trường hợp bất sản bẩm sinh ODT, tương ứng.^{6,7} Do đó, 4 BN của chúng tôi có thể là những trường hợp đầu tiên trong y văn mô tả kết hợp mất đoạn gr/gr và bất sản bẩm sinh ODT hai bên.

Biểu hiện sinh tinh ở 4 trường hợp mất đoạn gr/gr trong báo cáo này rất khác nhau. Ở trường hợp 1 và 2, quá trình sinh tinh có thể xem là bình thường vì chọc hút mào tinh thu được dễ dàng nhiều tinh trùng di động, tinh hoàn kích thước bình thường và mào tinh căng, dù BN có yếu tố nguy cơ về lối sống. Ở trường hợp 3, quá trình sinh tinh bị suy giảm có thể liên quan đến tiền căn quai bị của BN, thể hiện ở kích thước tinh hoàn trái nhỏ hơn phải, mào tinh không căng, và chọc hút mào tinh không tìm thấy tinh trùng. Ở trường hợp 4, quá trình sinh tinh bị suy giảm nặng hơn liên quan đến tình trạng suy giảm chức năng tinh hoàn, giãn tĩnh mạch thừng tinh và nghề nghiệp lao động nặng nhọc, thể hiện ở kích thước tinh hoàn 2 bên giảm, mào tinh không căng, nồng độ FSH và LH ở giới hạn trên của ngưỡng giá trị bình thường, và chọc hút mào tinh không tìm thấy tinh trùng.

Vì mất đoạn gr/gr cũng tìm thấy ở nam giới có số lượng tinh trùng bình thường và nam giới đã có ít nhất 1 con mà không cần hỗ trợ sinh sản, sự hiện diện của mất đoạn gr/gr không nhất thiết dẫn tới hiếm muộn nam. Các phân tích gộp cho thấy mất đoạn

gr/gr tương quan có ý nghĩa với tình trạng thiếu tinh ($<20 \times 10^6/\text{mL}$) chứ không phải vô tinh.^{2,8} Do đó, ở nam giới vô tinh, phải có ít nhất một yếu tố nguy cơ khác thêm vào.

Cần lưu ý rằng các mất đoạn gr/gr, được xác định dựa trên sự biến mất của chỉ thị phân tử sY1291 và sự hiện diện của chỉ thị phân tử sY1191, là biểu hiện chung đối với các mất đoạn do tái tổ hợp giữa các đoạn lặp DNA (amplicon) g1/g2, r1/r3 hoặc r2/r4. Mất đoạn gr/gr làm mất 2 trong 4 bản sao gen DZA, 1 trong 2 bản sao gen CDY1 và 1 trong 3 bản sao gen BPY2.⁹ Khác biệt ở các điểm gãy làm mất các bản sao gen khác nhau có thể ảnh hưởng đến tình trạng sinh tinh của bệnh nhân.²

Bốn bệnh nhân này có các chỉ số tinh trùng đồ gợi ý vô tinh bé tắc [thể tích (0.4-1mL) và pH (6.5-7.0) tinh dịch đều thấp] kèm bất sản túi tinh 2 bên phát hiện nhờ siêu âm qua trực tràng. Bất sản bẩm sinh ODT hai bên là nguyên nhân của 25-30% trường hợp vô tinh bé tắc. Bất sản bẩm sinh ODT hai bên đơn thuần được xem là bệnh lý di truyền thể lặn đi kèm với gen CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance).¹⁰ 78% bệnh nhân bất sản bẩm sinh ODT hai bên có ít nhất 1 đột biến gen CFTR.¹¹ Xét nghiệm đột biến gen CFTR được khuyến cáo ở nam giới hiếm muộn bị bất sản bẩm sinh ODT một hoặc hai bên.¹²

Khảo sát đột biến gen CFTR ở 4 BN này chưa được thực hiện vì bệnh viện chúng tôi chưa có điều kiện khảo sát thường qui gen CFTR và giá thành hiện nay của xét nghiệm này tại Việt Nam chưa khả thi với đa số BN.

IV. KẾT LUẬN

Chúng tôi trình bày 4 trường hợp lâm sàng kết hợp mất đoạn bán phần AZFc (gr/gr) với biểu hiện sinh tinh khác nhau và

bất sản bẩm sinh ODT hai bên, được phát hiện nhờ tầm soát thường qui mất đoạn AZF trên nhiễm sắc thể Y ở BN vô tinh không bế tắc và thiếu tinh nặng, kể cả bất sản bẩm sinh ODT. Đây có thể là những trường hợp đầu tiên trong y văn được ghi nhận. Cần có thêm nhiều báo cáo tương tự để tiếp tục nghiên cứu cơ chế bệnh sinh và tiên lượng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Massart A, Lissens W, Tournaye H, Stouffs K.** Genetic causes of spermatogenic failure. *Asian journal of andrology.* 2012;14:40-48.
2. **Stouffs K, Lissens W, Tournaye H, Haentjens P.** What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update.* 2011;17:197-209.
3. **Colaco S, Modi D.** Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E.* 2018;16:14.
4. **Krausz C, Cioppi F, Riera-Escamilla A.** Testing for genetic contributions to infertility: potential clinical impact. *Expert review of molecular diagnostics.* 2018;18:331-346.
5. **Kuroda S, Usui K, Mori K, et al.** An infertile patient with Y chromosome b1/b3 deletion presenting with congenital bilateral absence of the vas deferens with normal spermatogenesis. *Clinical and experimental reproductive medicine.* 2018;45:48-51.
6. **Ocak Z, Uyetuork U, Dincer MM.** Clinical and prognostic importance of chromosomal abnormalities, Y chromosome microdeletions, and CFTR gene mutations in individuals with azoospermia or severe oligospermia. *Turkish journal of medical sciences.* 2014;44:347-351.
7. **Akinsal EC, Baydilli N, Dundar M, Ekmekcioglu O.** The frequencies of Y chromosome microdeletions in infertile males. *Turkish journal of urology.* 2018;44:389-392.
8. **Bansal SK, Jaiswal D, Gupta N, et al.** Gr/gr deletions on Y-chromosome correlate with male infertility: an original study, meta-analyses, and trial sequential analyses. *Scientific reports.* 2016;6:19798.
9. **Repping S, Skaletsky H, Brown L, et al.** Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. *Nature genetics.* 2003;35:247-251.
10. **Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, et al.** Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2011;10 Suppl 2:S86-102.
11. **Yu J, Chen Z, Ni Y, Li Z.** CFTR mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD): a systemic review and meta-analysis. *Human reproduction.* 2012;27:25-35.
12. **Ferlin A, Dipresa S, Delbarba A, et al.** Contemporary genetics-based diagnostics of male infertility. *Expert review of molecular diagnostics.* 2019;19:623-633.