



RỐI LOẠN PHÁT TRIỂN GIỚI TÍNH TRONG CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN

BS. Nguyễn Phương Thảo

Phòng Di truyền, Bệnh viện Hùng Vương
Bộ môn Mô Phôi - Di truyền, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

ĐẠI CƯƠNG

Trong những năm qua, tại Việt Nam bị cấm xác định giới tính trong thai kỳ, do đó, rất nhiều rối loạn phát triển giới tính (RLPTGT) có thể bị bỏ qua. RLPTGT là sự phát triển không tương xứng giữa giới tính di truyền (ví dụ kiểu di truyền 46, XY nhưng kiểu hình là nữ hay ngược lại) và cơ quan sinh dục ngoài hay sự phát triển bất thường của cơ quan sinh dục (ví dụ lỗ tiểu đóng thấp, phì đại âm vật...). Tần suất mới mắc các dị tật rối loạn phát triển giới tính ở trẻ sinh sống khoảng 1/5.000. Nguyên nhân thường gặp nhất gây RLPTGT là bệnh tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh gây tình trạng nam hóa cơ quan sinh dục ngoài ở bé gái. Vai trò của chẩn đoán tiền sản rất quan trọng vì ảnh hưởng đến việc quyết định giới tính về mặt sinh học của bé sau này, cũng như chẩn đoán sớm để có thể điều trị kịp thời

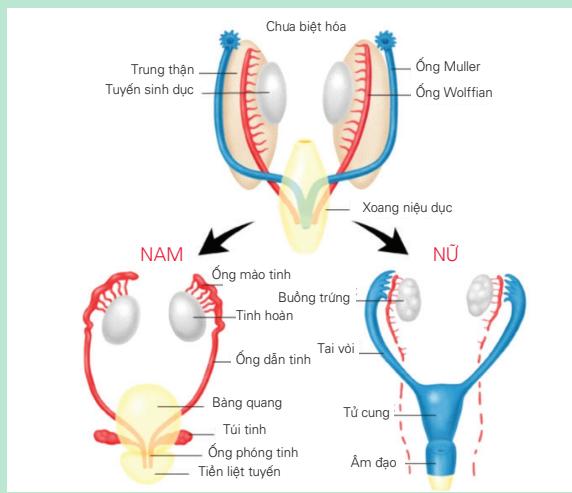
như trong bệnh lý tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh hay hội chứng Smith-Lemli-Opitz.

SỰ PHÁT TRIỂN VÀ BIỆT HÓA GIỚI TÍNH

Trong quá trình hình thành và biệt hóa cơ quan sinh dục, phôi và cơ thể người lần lượt trải qua 4 loại giới tính.

Giới tính di truyền

Giới tính di truyền là giới tính được xác định lúc thụ tinh, phụ thuộc vào nhiễm sắc thể (NST) giới tính ở các giao tử. Nếu cả hai giao tử đều mang NST X thì hợp tử có giới tính là nữ, ngược lại, nếu một giao tử mang NST X và một giao tử mang NST Y thì hợp tử có giới tính là nam.



Hình 1. Sự biệt hóa tuyến sinh dục và đường sinh dục trong

Giới tính nguyên thủy

Giới tính nguyên thủy là giới tính được xác định bởi sự có mặt của tuyến sinh dục: tinh hoàn nếu là nam và buồng trứng nếu là nữ (Hình 1).

Giới tính nguyên phát

Giới tính nguyên phát là giới tính được xác định bởi sự có mặt của cơ quan sinh dục trong và cơ quan sinh dục ngoài: ống dẫn tinh, phóng tinh, túi tinh, dương vật và bìu nếu là nam; buồng trứng, tử cung, âm đạo, âm vật, mô nhỏ, mô lớn nếu là nữ.

Đường sinh dục trong: hình thành từ tuyến sinh dục chưa biệt hóa và 2 ống: ống Wolffian và ống Muller xuất hiện trong giai đoạn sớm và có ở cả hai giới.

- Ở nữ: ống Muller phát triển thành tai vòi, tử cung và phần trên của âm đạo, ống Wolffian chỉ còn lại dấu vết.
- Ở nam: ống Wolffian phát triển thành ống mào tinh, ống dẫn tinh, túi tinh, ống phóng tinh và ống Muller bị thoái hóa.

Cơ quan sinh dục ngoài: phát triển từ các mầm: cù sinh dục, lõi sinh dục và nếp sinh dục.

• Ở nữ: cù sinh dục phát triển thành âm vật, lõi sinh dục thành mô lỏng và nếp sinh dục thành mô nhỏ.

• Ở nam: lõi sinh dục hòa lại thành bìu, nếp sinh dục dài ra, hòa lại thành thân dương vật và lỗ niệu đạo là tận cùng của tuyến dương vật hình thành từ cù sinh dục. Nụ tiền liệt tuyến phát triển gần niệu đạo và dài ra chia nhánh thành tiền liệt tuyến.

Giới tính thứ phát

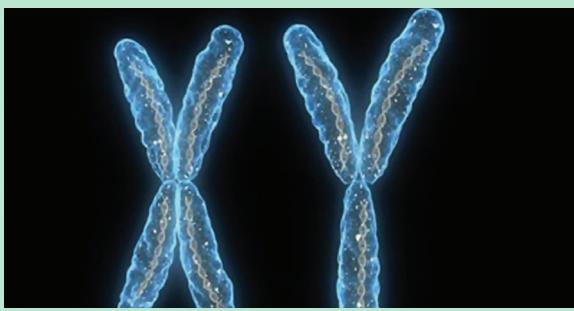
Giới tính thứ phát là giới tính được xác định lúc dậy thì và biểu hiện ở sự thay đổi về hình thái. Ví dụ, nam có râu, giọng trầm; nữ có vú phát triển và có kinh nguyệt.

CHẨN ĐOÁN QUA SIÊU ÂM

Mặt cắt ngang qua ở vùng đáy chậu của thai nhi với 2 chân giang rộng sẽ giúp quan sát tốt cơ quan sinh dục ngoài của thai. Mặt cắt dọc giữa cũng giúp quan sát được dương vật của thai. Nếu thai nhi là nam có thể quan sát được tinh hoàn trong bìu sau tuần thai thứ 28. Theo một nghiên cứu của Elejalde, chẩn đoán chính xác giới tính thai khoảng 60% nếu <18 tuần và 100% khi thai >20 tuần. Trong một nghiên cứu của Cheikhelard, chẩn đoán RLPTGT trước sinh được 34 trường hợp trong số 43 trường hợp. Chẩn đoán bằng siêu âm chính xác 100% đối với những trường hợp thai nhi nam nhưng cơ quan sinh dục ngoài phát triển bất thường, nhưng đối với cơ quan sinh dục ngoài bị nam hóa ở thai nữ, chẩn đoán chính xác chỉ 46%.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Nguyên tắc chính trong chẩn đoán phân biệt trong RLPTGT là thai nam bị biệt hóa cơ quan sinh dục ngoài bất thường hay thai nữ bị nam hóa. Các chẩn đoán sẽ bao gồm tìm kiếm nguyên nhân do bệnh lý chuyển hóa, bệnh đơn gen rối loạn NST hay là một triệu chứng trong một hội chứng di truyền nào đó. Nguyên nhân thường gặp nhất trong nam hóa cơ quan sinh dục ngoài của thai nữ là bệnh lý tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh do thiếu men 21-hydroxylase. Trong bệnh tăng sản tuyến thượng thận



bẩm sinh, 17-hydroxyprogesterone không chuyển thành 11-deoxycortisol. Cortisol không tổng hợp và ACTH tăng do thiếu ức chế ngược. Hậu quả, tiền chất của androgen gia tăng và thai nhi nữ chịu tác động của androgen cao. Thai nam bị phát triển bất thường cơ quan sinh dục ngoài do khiếm khuyết tổng hợp testosterone. Nguyên nhân có thể do thiếu men: 20,22-desmolase, 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase, 17 beta-hydroxylase... Trong một số nguyên nhân khác, có thể bất thường dihydrotestosterone do thiếu men chuyển testosterone thành dihydrotestosterone. Những bé này có cơ quan sinh dục ngoài thường sẽ là lỗ tiểu đóng thấp và âm vật giống dương vật, bìu tách đôi. Các cấu trúc biệt hóa từ ống Wolffian bình thường và ống Muller thoái triển hoàn toàn. Những bé này thường được chẩn đoán là bé gái lúc sinh nhưng sau đó cơ quan sinh dục ngoài sẽ bị nam hóa khi bé dậy thì. Một bất thường khác thường gặp là hội chứng không nhạy cảm với androgen một phần hay hoàn toàn. Trong hội chứng này, tùy theo mức độ nhạy cảm với androgen, bé sẽ chỉ có bất thường cơ quan sinh dục nam hay biểu hiện hoàn toàn giống nữ. Một số bất thường khác làm cơ quan sinh dục ngoài của bé trai kém biệt hóa gồm: hội chứng Robinow với tay chân ngắn, lùn và bất thường mặt; hội chứng Aarskog; hội chứng Smith-Lemli-Opitz; hội chứng Prader-Willi và những bất thường NST khác.

THEO DÕI TRONG THAI KỲ

Trong những trường hợp RLPTGT chẩn đoán trước sinh, cần hỏi kỹ bà mẹ về tiền sử dùng thuốc trong thai kỳ, ví dụ như progesterone, androgen... Khám cẩn thận toàn thân thai phụ để đánh giá dấu hiệu cường androgen. Hỏi bệnh sử gia đình về những bất thường giới tính. Một ê-kíp để có thể thực hiện chẩn đoán và điều trị

RLPTGT trước sinh sẽ bao gồm: bác sĩ nội tiết, bác sĩ di truyền, bác sĩ nhi sơ sinh, bác sĩ phẫu thuật chuyên khoa niệu, bác sĩ tâm lý. Thực hiện chọc ối để chẩn đoán các bệnh có thể gây RLPTGT. Xét nghiệm di truyền tế bào: karyotype, FISH SRY; xét nghiệm di truyền phân tử: xác định các tình trạng đột biến gen SRY, tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh... Những bé RLPTGT nên được sinh ở những trung tâm có những phương tiện hỗ trợ và hồi sức sơ sinh tốt.

ĐIỀU TRỊ TRONG THAI KỲ

Nếu tiền căn trong gia đình có tiền sử về bệnh lý tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh, nên bắt đầu điều trị cho mẹ với dexamethasone từ tuần thứ 6, sau đó tiến hành chọc hút gai nhau để chẩn đoán giới tính thai bằng karyotype và xét nghiệm đột biến gen gây bệnh tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh để có thể tham vấn cho bệnh nhân và quyết định ngưng hay tiếp tục điều trị dexamethasone cho mẹ.

ĐIỀU TRỊ SAU SINH

- Đánh giá và loại trừ những bệnh lý nguy hiểm đến tính mạng bé.
- Xác định lại giới tính của bé.
- Lên kế hoạch phẫu thuật và điều trị cho bé.
- Lên kế hoạch về những điều trị cho bé lúc dậy thì.
- Tham vấn di truyền cho những lần mang thai sau và nguy cơ tái phát cho những người thân trong gia đình.
- Hỗ trợ tâm lý cho gia đình và bé.

NGUY CƠ TÁI PHÁT

Nguy cơ tái phát bệnh còn tùy thuộc vào nguyên nhân và mức độ biểu hiện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Diana W Bianchi (2010). Fetology, Ambiguous genitalia; 575-585.
2. Larsens Human Embryology (2009).
3. Margaret P Adam, Ambiguous Genitalia (2012). What Prenatal Genetic Testing Is Practical? American journal of medical genetics.