

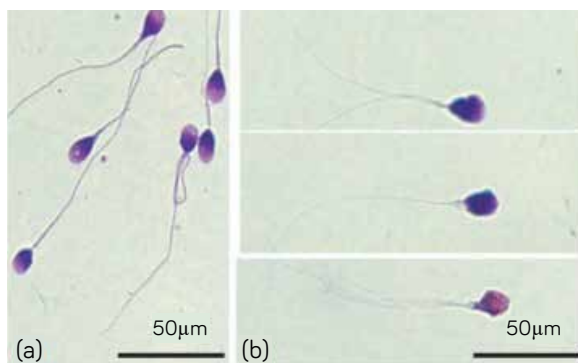
TINH TRÙNG ĐẦU TO CƠ CHẾ VÀ HƯỚNG TIẾP CẬN

CN. Tăng Lê Thái Ngọc, CN. Đặng Thị Huyền Trang

IVFMD Tân Bình, Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức

GIỚI THIỆU CHUNG

Sinh tinh là quá trình phức tạp diễn ra trong các ống sinh tinh của tinh hoàn, tạo ra tinh trùng trưởng thành có khả năng thụ tinh với noãn. Quá trình này diễn ra thông qua hiện tượng phân bào nguyên nhiễm nhằm gia tăng số lượng tế bào và phân bào giảm nhiễm nhằm tạo bộ nhiễm sắc thể đơn bội. Tinh trùng sau khi được tạo ra ở ống sinh tinh sẽ di chuyển đến mào tinh để thực hiện quá trình trưởng thành cuối cùng trước khi xuất tinh. Vì vậy, những bất thường trong quá trình sinh tinh sẽ gây nên những khiếm khuyết được biểu hiện rõ ở tinh trùng nam giới. Trong số đó, tinh trùng đầu to là một bất thường hiếm gặp về hình thái tinh trùng liên quan đến sai sót trong quá trình sinh tinh, cụ thể là quá trình giảm phân của tinh trùng. Đây là một loại bất thường dị hình có thể gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe sinh sản và gây ra vô sinh nguyên phát ở nam giới.



Hình 1. Ảnh chụp tinh trùng bình thường (a) và tinh trùng đầu to (b) qua kính hiển vi quang học (Habibi và cs., 2020).

Tuy đã được phát hiện cách đây hơn 40 năm, nhưng cho đến nay, nguyên nhân và cơ chế gây ra tình trạng tinh trùng đầu to ở nam giới vẫn chưa được lý giải rõ. Bên cạnh đó, cơ hội sinh con khỏe mạnh và hiệu quả của các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản đối với tinh trùng của bệnh nhân mắc chứng tinh trùng đầu to còn gây nhiều tranh cãi. Vì vậy, mục đích của bài này là giúp chúng ta có cái nhìn khái quát về các đặc điểm bất thường của tinh trùng đầu to, cơ chế hình thành và ảnh hưởng của nó trong điều trị hỗ trợ sinh sản.

TINH TRÙNG ĐẦU TO

Định nghĩa

Tinh trùng đầu to là bất thường hình thái hiếm gặp với tỷ lệ cao tinh trùng trong mẫu có đặc điểm như đầu to, phần acrosome và đoạn giữa bất thường, có một hoặc nhiều hơn một đuôi (Dieterich và cs., 2007). Bệnh nhân mắc chứng tinh trùng đầu to có biểu hiện vô sinh nguyên phát, đặc trưng bởi sự xuất hiện của đa số tinh trùng với chiều dài đầu $>4,7 \mu\text{m}$ và chiều rộng đầu $>3,2 \mu\text{m}$ trong tinh dịch (WHO, 2010). Hiện tượng này còn thường xuyên đi kèm với các bất thường khác về số lượng và khả năng di động của tinh trùng (Hình 1).

Trong nghiên cứu của Molinari và cộng sự (2013), phân tích bằng kính hiển vi điện tử cho thấy thể tích nhân của tinh trùng đầu to tăng gấp ba lần so với tinh trùng bình thường và có sự cô đặc chất nhiễm sắc kém hoặc chứa các thể vùi

nội nhân với kích thước lớn. Ở phần giữa, ty thể dày với bề mặt không đều, sắp xếp vô tổ chức. Tinh trùng đầu to còn cho thấy sự phân mảnh và phát triển không đều của phần acrosome. Phần đuôi tinh trùng tuy quan sát được hình ảnh sợi trục (axoneme) gồm các vi ống sắp xếp theo cấu trúc 9+2 nhưng lượng lớn tế bào chất còn sót lại được phát hiện trong 78% tế bào. Trong nghiên cứu của Carmignac và cộng sự (2016) còn báo cáo hình ảnh các tế bào tinh trùng đầu to với sự xuất hiện của nhiều hơn một cấu trúc sợi trục được bao quanh bởi các ty thể vô tổ chức.

Tần suất xuất hiện

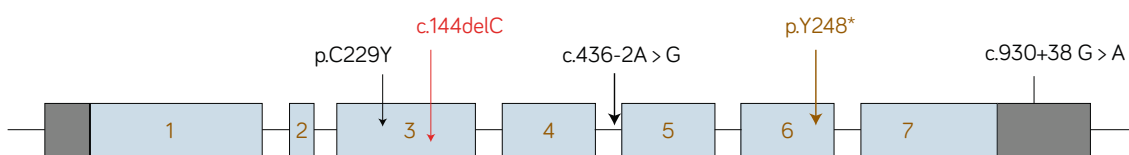
Báo cáo lâm sàng đầu tiên về tinh trùng có đầu to bất thường và nhiều đuôi đã được công bố cách đây hơn 40 năm (Nistal và cs., 1978). Dù vậy, tinh trùng đầu to vẫn là một hiện tượng hiếm gặp với tỷ lệ mắc chiếm dưới 1% các trường hợp vô sinh nặng và tần suất xuất hiện là 0,27% (Achard và cs., 2005). Tỷ lệ tinh trùng có đầu to trong tinh dịch khác nhau; có thể rất cao (và thậm chí 100%) ở một số bệnh nhân và thấp đến trung bình ở những người khác (Guthauser và cs., 2016).

Nguyên nhân

Năm 2007, Dieterich và cộng sự đã xác định vùng đột biến đồng hợp tử phổ biến ở bảy trên mười bệnh nhân mắc tinh trùng đầu to ở Bắc Phi, đoạn này nằm ở vùng tận cùng của cánh dài nhiễm sắc thể 19. Vùng này chứa đoạn gen AURKC – gen mã hóa cho protein Aurora kinase C, thuộc họ protein kinase serine/threonine được bảo tồn tiến hóa cao, đóng một vai trò quan trọng trong việc kiểm soát sự phân chia tế bào.

AURKC là đoạn gen được biểu hiện chủ yếu trong tinh hoàn của nam giới, đặc biệt là trong các tế bào sinh tinh đang phân chia. Protein Aurora kinase C được mã hóa từ gen này có nhiệm vụ điều chỉnh sự phân chia của các tế bào tinh trùng, đảm bảo rằng các thể hệ tế bào con được sinh ra đều phân chia đúng cách và chứa một bản sao của mỗi nhiễm sắc thể. Cụ thể, trong giảm phân, protein Aurora kinase C kiểm soát sự gắn kết giữa vi ống – kinetochore và xác minh sự định hướng hai chiều trước khi phân ly của nhiễm sắc thể (Yang và cs., 2015). Hơn nữa, protein này còn tham gia vào điểm kiểm tra thoi vô sắc, giúp ngăn cản sự phân tách của các nhiễm sắc thể đã nhân đôi cho đến khi mỗi nhiễm sắc thể được gắn đúng vào thoi, qua đó ức chế việc sản xuất các tế bào dị bội và sự phân ly không chính xác trong giảm phân, làm giảm các giao tử bất thường về nhiễm sắc thể (Pinsky và cs., 2006)

Trong nghiên cứu của Dieterich và cộng sự (2007), việc giải trình tự gen AURKC của các bệnh nhân mắc tinh trùng đầu to cho thấy đột biến đồng hợp tử c.144delC. Đây là đột biến lệch khung làm thay đổi axit amin leucine số 49 thành tryptophan, dẫn đến quá trình dịch mã kết thúc sớm và tạo ra một protein bị cắt ngắn thiếu vùng kinase cần bảo tồn của nó. Ngoài ra, việc sử dụng phương pháp đo dòng chảy tế bào (Flow cytometry) ở những bệnh nhân có đột biến trên gen AURKC chứng minh rằng tất cả các tinh trùng đều có hàm lượng DNA tứ bội đồng nhất. Vì vậy, tế bào mầm của bệnh nhân đã trải qua quá trình tổng hợp DNA nhưng vẫn không thể hoàn thành một trong hai lần phân chia giảm nhiễm. Kết quả là giai đoạn giảm phân diễn ra bất thường, các cặp nhiễm sắc thể tương



Hình 2. Đoạn gen AURKC với 7 đoạn exon và nhiều điểm đột biến đã được phát hiện (Khelifa và cs., 2012).

đồng và tế bào chất không phân chia đồng đều cho các tinh tử. Vì vậy quá trình sinh tinh của nam giới mắc bất thường này sẽ tạo ra tinh trùng hầu hết đều mang các khiếm khuyết về mặt hình thái như đầu to dị dạng, nhiều đuôi, ngoài ra mặt độ tinh trùng và khả năng di động cũng bị ảnh hưởng.

Gen AURKC được mô tả có 7 exon và có tổng sáu đột biến đã được phát hiện. Trong đó số alen bị đột biến mất c.144delC chiếm 85% số alen đột biến đã được khảo sát (Hình 2). Các đột biến còn lại tồn tại ở trạng thái đồng hợp tử hoặc dị hợp tử với c.144delC và có kiểu hình bất thường ở tinh trùng giống với kiểu hình của tinh trùng đột biến đồng hợp c.144delC (Khelifa và cs., 2012). Hua và cộng sự (2019) cũng đã công bố một báo cáo trong đó nhận diện được một loại đột biến khác trên gen AURKC của bệnh nhân mắc chứng tinh trùng đầu to từ một gia đình ở Trung Quốc (c.269G > A).

Nhìn chung, đột biến AURKC thường được phát hiện ở các bệnh nhân có trên 30% tinh trùng đầu to trong mẫu và đa số các bệnh nhân mang đột biến đều cho tỷ lệ tinh trùng đầu to cao (trung bình trên 78%) (Carmignac và cs., 2017). Còn trong nghiên cứu của Eloulid và cộng sự (2014) chẩn đoán đột biến AURKC dương tính lại được tìm thấy ở từ 50,8% đến 100% bệnh nhân mắc chứng tinh trùng đầu to được phân tích. Vì vậy vẫn tồn tại trường hợp các bệnh nhân được chẩn đoán mắc tinh trùng đầu to nhưng lại không tìm thấy gen đột biến. Bổ sung cho giả thuyết đó, trường hợp bệnh nhân mắc chứng tinh trùng đầu to được báo cáo trong nghiên cứu của Molinari và cộng sự (2013) cho thấy tất cả các tinh trùng đều là đa đầu, đơn đuôi, rối loạn chức năng. Điều quan trọng là bệnh nhân này lại không có đột biến nào được phát hiện ở cả vùng được dịch mã và không dịch mã của gen AURKC. Trong nghiên cứu của Hamza và cộng sự (2020) báo cáo thêm 4 trường hợp khác mắc chứng tinh trùng đầu to với tỷ lệ trung bình 60% nhưng lại không tìm thấy đột biến trên gen AURKC. Các báo cáo này

cho thấy đột biến trên gen AURKC không phải là nguyên nhân duy nhất để lý giải cho trường hợp tinh trùng đầu to. Cũng theo Molinari và cộng sự có thể còn những gen khác chưa được phát hiện có thể giải thích cho những dị dạng gây nên chứng tinh trùng đầu to, hoặc các bất thường này có thể phụ thuộc vào các lỗi sau phiên mã hoặc các sai lệch chức năng khác của protein Aurora kinase C.

ẢNH HƯỞNG CỦA TINH TRÙNG ĐẦU TO

Bất thường nhiễm sắc thể

Perrin và cộng sự (2011) sử dụng phương pháp FISH trên tinh trùng của các bệnh nhân mắc tinh trùng đầu to, đa đuôi đã phát hiện hơn 99% tinh trùng đều chứa các nhiễm sắc thể X, Y, 13, 18 và 21 bất thường. Carmignac và cộng sự (2016) đã nghiên cứu trên 2 trường hợp song sinh có tinh trùng đầu to với tỷ lệ 86% và 83,5%. Phân tích FISH từ hai mẫu này cho thấy ngay cả những tinh trùng có kích thước đầu bình thường và một đuôi vẫn ghi nhận được nhân dị bội hoặc đa bội mặc dù mức độ chọn lọc hình thái trước đó khá cao. Khi sử dụng phương pháp FISH với đoạn probe của nhiễm sắc thể giới tính cho tinh trùng của ba bệnh nhân mắc chứng tinh trùng đầu to, trên 40% tinh trùng của các bệnh nhân có nhiều hơn một nhiễm sắc thể Y, và trên 50% tinh trùng có nhiều hơn một nhiễm sắc thể X. Ngoài ra, còn ghi nhận được có trên 70% các tinh trùng có chứa cả nhiễm sắc thể X và Y trong nhân (Devillard và cs., 2002). Sự có mặt của cả nhiễm sắc thể X và Y hoặc chứa hai nhiễm sắc thể cùng loại trong nhân tinh trùng đã chứng minh giả thuyết các nhiễm sắc thể của bệnh nhân mắc chứng tinh trùng đầu to đã trải qua giảm phân I và II thất bại.

Ngoài ra, tinh trùng đầu to còn liên quan đến các bất thường về cấu trúc nhiễm sắc thể. Cụ thể, với 8 bệnh nhân mắc chứng tinh trùng đầu to trong nghiên cứu của Brahem và cộng sự (2011), chỉ số phân mảnh DNA tinh trùng ở những trường hợp này trung bình đến 56,25%.

Nghiên cứu của Habibi và cộng sự (2021) cũng báo cáo một trường hợp mắc chứng tinh trùng đầu to, với 100% tinh trùng có hình thái bất thường. Chỉ số phân mảnh DNA tinh trùng đối với các xét nghiệm TUNEL (31,7% so với 6,5%), SCSA (33% so với 25%), xét nghiệm độ trưởng thành nhiễm sắc thể CMA3 (58% so với 29%) và nhuộm Anilin blue (63% so với 35%) cao hơn khi so sánh mẫu tinh trùng đầu to với mẫu đối chứng. Kết quả này cho thấy, tinh trùng từ bệnh nhân mắc chứng này sẽ có mức độ phân mảnh DNA khá cao. Hơn nữa, nghiên cứu cũng cho thấy quá trình đóng gói nhiễm sắc thể của tinh trùng đầu to cũng diễn ra bất thường, thể hiện rõ qua tỷ lệ thiếu protamine và tỷ lệ histone thừa cao trên nhiễm sắc thể của tinh trùng.

Hiệu quả của các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản

Dựa vào những khiếm khuyết về mặt hình dạng và di truyền của tinh trùng đầu to, các tinh trùng này đa số không thể tham gia vào quá trình thụ tinh bình thường do không thể tự xâm nhập vào tế bào noãn. Vì vậy, kỹ thuật ICSI được xem như một lựa chọn duy nhất cho nhóm bệnh nhân này mặc dù có rất ít các trường hợp thành công được ghi nhận. Trong báo cáo của Guthauser và cộng sự (2016), khoảng 20 năm trở lại, có 18 bài báo cáo về hiệu quả của ICSI với các bệnh nhân mắc chứng tinh trùng đầu to. Tổng cộng có 111 chu kỳ ICSI đã được thực hiện nhưng 94% các chu kỳ này đều thất bại. Đa số những trường hợp thất bại này đều được cho có liên quan đến những bất thường nhiễm sắc thể.

Năm 2013, Molinari và cộng sự báo cáo trường hợp người chồng mắc chứng tinh trùng đầu to và người vợ sinh sản bình thường tham gia điều trị bằng ICSI nhưng bào thai không thể phát triển qua tuần thứ 10. Kết quả nhiễm sắc thể đồ cho thấy bào thai bị sảy mang bộ nhiễm sắc thể tam bội 69XXX, chứng tỏ phôi được tạo ra từ tinh trùng của bệnh nhân mắc tinh trùng đầu to với noãn sẽ có nguy cơ mang bộ nhiễm sắc thể đa bội. Trong nghiên cứu của Hamza và

cộng sự, từ tháng 5/2015 đến tháng 2/2017, với 34 trường hợp mắc tinh trùng đầu to được ghi nhận, 14 cặp vợ chồng trong số đó đã quyết định thực hiện ICSI. Sau 20 chu kỳ ICSI, tỷ lệ tạo phôi là 39% nhưng không có trường hợp mang thai nào được ghi nhận. Bằng kỹ thuật giải trình tự, nhóm nghiên cứu cũng chỉ ra với nhóm thực hiện ICSI, có 12 trường hợp mang đột biến gen AURKC. Cũng trong nghiên cứu của Habibi và cộng sự (2021), cặp vợ chồng với người nam mắc chứng tinh trùng đầu to (tỷ lệ 100%) đã trải qua quá trình điều trị với kỹ thuật ICSI với bảy tế bào noãn và kết quả tỷ lệ thụ tinh là 71%. Tất cả các phôi được tạo ra đều có 2 tiền nhân nhưng kích thước không bằng nhau. Vào ngày thứ 3, phôi ở giai đoạn 4 tế bào và không có phôi nào đạt đến giai đoạn phôi nang. Nhìn chung, tỷ lệ thành công của các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản, cụ thể là ICSI đối với nam giới mắc chứng tinh trùng đầu to còn khá thấp, đa số các trường hợp đều có tỷ lệ thụ tinh và tạo phôi kém, mang thai những vẫn có thể dẫn đến sảy thai.

HƯỚNG XỬ LÝ

Bên cạnh những trường hợp thất bại với hỗ trợ sinh sản, có bốn trường hợp bệnh nhân mắc chứng tinh trùng đầu to sinh con khỏe mạnh mà không nhờ vào các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (Achard và cs., 2007; Guichaoua và cs., 2009; Ounis và cs., 2015; Ghedir và cs., 2015). Tuy nhiên vẫn chưa ghi nhận được trường hợp có thai thành công nào khi sử dụng tinh trùng đầu to có gen AURKC bị đột biến. Đối với nam giới mắc chứng tinh trùng đầu to nhưng lại không mang gen AURKC đột biến, có hai trường hợp có trẻ sinh sống được ghi nhận. Cụ thể, Guthauser và cộng sự (2011) báo cáo trường hợp bệnh nhân nam có 47% tinh trùng đầu to nhưng không phát hiện đột biến trên cả 7 exon của gen AURKC và có một đứa trẻ được sinh ra sau hai chu kỳ ICSI. Trong nghiên cứu của Ounis và cộng sự (2015), một trường hợp bệnh nhân biểu hiện chứng tinh trùng đầu to 70%, không ghi nhận được đột biến trên gen AURKC

đã thực hiện ICSI thành công và sinh ra một bé trai khỏe mạnh.

Còn đối với trường hợp các cặp vợ chồng thực hiện ICSI nhưng không sàng lọc đột biến trước đó, có 4 trường hợp trẻ sinh sống đã được ghi nhận. Ba trường hợp đầu tiên từ báo cáo của Kahraman và cộng sự vào năm 1999 với 22 chu kỳ ICSI đã được thực hiện, tỷ lệ thụ tinh là 43,2%, tỷ lệ mang thai trên chu kỳ là 9% và tỷ lệ mang thai trên số phôi chuyển là 10,5%. Có tổng 19 phôi ngày ba được chuyển dẫn đến 2 lần mang thai và 3 lần sinh con thành công. Vào năm 2012, Shimizu và cộng sự đã báo cáo sự ra đời của một em bé khỏe mạnh sau ICSI cho một bệnh nhân mắc chứng tinh trùng đầu to. Ở trường hợp này, mặc dù chỉ có khoảng 0,33% tinh trùng bình thường với mật độ và tỷ lệ di động thấp, các tinh trùng với hình thái bình thường này đã được sử dụng, có 4 tế bào noãn được thụ tinh thành công và người vợ đã sinh được một bé trai khỏe mạnh. Điều này cho thấy, những trường hợp bệnh nhân mắc chứng tinh trùng đầu to dù tỷ lệ cao hay thấp vẫn có khả năng sinh con khỏe mạnh và ICSI vẫn đáng để thử với các trường hợp này.

Bên cạnh đó, kỹ thuật sinh thiết phôi và xét nghiệm di truyền tiền làm tổ (PGT) cũng được khuyến khích sử dụng đối với những trường hợp liên quan đến tinh trùng đầu to. Kahraman và cộng sự (2004) đã báo cáo tỷ lệ có thai ở các bệnh nhân mắc dị tật hình dạng tinh trùng (chiếm đa số tinh trùng đầu to) là 33,3% sau khi thực hiện 23 chu kỳ có PGT và 27,8% sau 60 chu kỳ không PGT. Tỷ lệ thai làm tổ ở nhóm PGT (25,0%) cao hơn ở nhóm không có PGT (12,3%). Có 46% phôi được sinh thiết là bất thường và một ca sảy thai tự nhiên ở nhóm PGT (14,3%), trong khi bảy trong số 15 ca mang thai ở nhóm không PGT dẫn đến sảy thai tự nhiên (46,7%). Điều này cho thấy tỷ lệ làm tổ và có thai có thể tăng lên khi PGT được thực hiện. Do đó, các cặp vợ chồng có tinh trùng bất thường hình thái hiếm gặp này nên được tư vấn rõ ràng về nguy cơ tiềm ẩn của bất thường nhiễm sắc thể và nguy cơ di

truyền các bất thường khi sử dụng tinh trùng ở những trường hợp này.

KẾT LUẬN

Tinh trùng đầu to là bất thường ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe sinh sản của nam giới và thành công của các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Bên cạnh những khiếm khuyết về hình thái như đầu to, acrosome dị dạng và nhiều hơn một đuôi, tinh trùng đầu to có liên quan đến các bất thường về cấu trúc và số lượng nhiễm sắc thể. Cơ chế dẫn đến tinh trùng đầu to có thể rất đa dạng và cho đến nay đột biến gen AURKC vẫn chỉ là nguyên nhân duy nhất được biết đến. Các bài nghiên cứu về tinh trùng đầu to còn đang hạn chế, cỡ mẫu và số liệu vẫn còn giới hạn do một phần đây là bất thường rất hiếm gặp. Về hướng tiếp cận và xử lý, những bệnh nhân mắc chứng tinh trùng đầu to vẫn có cơ hội sinh con khỏe mạnh, ICSI cho đến nay vẫn là lựa chọn tối ưu duy nhất cho những bệnh nhân này, ngay cả trường hợp có tỷ lệ tinh trùng dị dạng cao trong mẫu. Trong trường hợp đã có tiền sử sảy thai, thất bại làm tổ hoặc những cặp vợ chồng có người nam mang alen đột biến trên gen AURKC, chẩn đoán di truyền tiền làm tổ nên được thực hiện để loại trừ các nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể và cải thiện kết quả của các phương pháp hỗ trợ sinh sản trong nhóm bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Carmignac et al. (2017). Diagnostic genetic screening for assisted reproductive technologies patients with macrozoospermia. *Andrology*, 5(2), 370–380.
2. Dieterich et al. (2007). Homozygous mutation of AURKC yields large-headed polyploid spermatozoa and causes male infertility. *Nature genetics*, 39(5), 661–665.
3. Guthausen, B., Pollet-Villard, X., Boitrelle, F., & Vialard, F. (2016). Is intracouple assisted reproductive technology an option for men with large-headed spermatozoa? A literature review and a decision guide proposal. *Basic and clinical andrology*, 26(1), 1–9.
4. Habibi et al. (2021). Sperm chromatin integrity in a man with macrocephaly syndrome. *Andrologia*, e14100.
5. Kahraman S, Akarsu C, Cengiz G, Dirican K, Sözen E, Can B ... & Vanderzwalmen, P. (1999). Fertility of ejaculated and testicular megalohed spermatozoa with intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction*, 14(3), 726–730.
6. Kahraman S, Sertyel S, Findikli N, Kumtepe Y, Oncu N, Melil S ... & Vanderzwalmen, P (2004). Effect of PGD on implantation and ongoing pregnancy rates in cases with predominantly macrocephalic spermatozoa. *Reproductive biomedicine online*, 9(1), 79–85.
7. Molinari, et al. (2013). Sperm macrocephaly syndrome in a patient without AURKC mutations and with a history of recurrent miscarriage. *Reproductive biomedicine online*, 26(2), 148–156.
8. Shimizu, et al. (2012). Successful delivery following ICSI with macrocephalic sperm head syndrome: a case report. *Reproductive biomedicine online*, 24(6), 603–605.