

BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN CHO PHỤ NỮ MẮC HỘI CHỨNG TURNER

NHS. Trần Đình Mỹ Tiên, BS. Lý Thiện Trung

Bệnh viện Mỹ Đức

HỘI CHỨNG TURNER

Hội chứng Turner là một trong những bất thường về nhiễm sắc thể giới tính phổ biến nhất ở nữ giới. Tỷ lệ mắc hội chứng Turner ở trẻ sơ sinh nữ vào khoảng 1/2.500.¹

Phụ nữ bình thường có bộ 46 nhiễm sắc thể, với 22 cặp nhiễm sắc thể thường và cặp nhiễm sắc thể giới tính là XX. Có 50% người nữ mắc hội chứng Turner có bộ nhiễm sắc thể là 45, X – tức là mất 1 nhiễm sắc thể giới tính X. Khoảng 20 – 30% phụ nữ mắc hội chứng Turner có bộ nhiễm sắc thể là thể khảm 45, X hay 46, XX. Phần còn lại là do bất thường về cấu trúc trên nhiễm sắc thể X, trong đó phổ biến nhất là hội chứng Fragile X.²

Đặc trưng của hội chứng Turner là tình trạng thiếu năng tuyến sinh dục nữ có nồng độ gonadotropins cao (hypergonadotrophic hypogonadism) làm suy buồng trứng sớm, dẫn đến tình trạng hiếm muộn vô sinh. Khoảng 80% phụ nữ bị hội chứng Turner không dậy thì tự nhiên và 90% sẽ cạn kiệt dự trữ buồng trứng trước tuổi trưởng thành³. Vì vậy, việc bảo tồn khả năng sinh sản ở nhóm phụ nữ này cần được thực hiện kịp thời.

ẢNH HƯỞNG CỦA HỘI CHỨNG TURNER LÊN KHẢ NĂNG SINH SẢN

Cơ chế của sự giảm dự trữ buồng trứng ở trẻ sinh ra có hội chứng Turner

Số lượng noãn của phụ nữ được quyết định

từ trong bào thai. Số lượng noãn đạt nhiều nhất khoảng 5 triệu noãn khi thai 19 tuần. Số lượng noãn ngày càng giảm dần, đến khi sinh ra, tổng số noãn trên 2 buồng trứng của trẻ gái vào khoảng 600.000 noãn. Số lượng noãn này tiếp tục giảm dần do quá trình chết theo chu trình, bất kể có phóng noãn hay không. Từ tuổi 37 thì số lượng noãn bắt đầu giảm nhanh. Và cho đến khi người phụ nữ mãn kinh, tổng số noãn còn lại trên hai buồng trứng là khoảng < 1.000 noãn.⁴

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, ở thai nhi có hội chứng Turner, kể từ sau 18 tuần tuổi thai, số lượng noãn giảm đi nhanh hơn so với thai nhi có bộ nhiễm sắc thể bình thường. D. Hook và cộng sự đã quan sát và nhận thấy rằng tỷ lệ chết theo chương trình của tế bào mầm trong quá trình phát triển của thai nhi có bất thường nhiễm sắc thể cao hơn thai nhi có bộ nhiễm sắc thể bình thường. Modi và cộng sự cũng tiến hành phân tích trên những thai nhi 15 – 20 tuần có và không có hội chứng Turner, và đưa ra kết quả rằng hoạt động sự xuất hiện của TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase – mediated deoxiuridinetriphosphate nick-end labeling) là 3 – 7% ở các thai không có hội chứng Turner và 50 – 70% ở các thai có hội chứng Turner. Điều này làm tăng quá trình chết theo chương trình và là cơ chế chính cho sự giảm số lượng noãn lúc sinh ở trẻ có hội chứng Turner. Vì vậy, khi trẻ sinh ra, số

lượng tế bào mầm của trẻ sơ sinh nữ mắc hội chứng Turner ít hơn đáng kể so với trẻ sơ sinh nữ bình thường.

Mối liên quan giữa đặc điểm bộ nhiễm sắc thể và dự trữ buồng trứng ở phụ nữ mắc hội chứng Turner

Rất khó để dự đoán chính xác dự trữ buồng trứng và khả năng sinh sản ở phụ nữ mắc hội chứng Turner khi chỉ dựa vào kết quả nhiễm sắc thể đồ. Tuy nhiên y văn hiện tại cho thấy đặc điểm của số lượng nang nguyên thủy và đặc điểm dậy thì tự nhiên có liên quan đến bộ nhiễm sắc thể của phụ nữ mắc hội chứng Turner.

Phụ nữ mắc hội chứng Turner có bộ nhiễm sắc thể là thể khảm và càng trẻ tuổi thì dự trữ buồng trứng càng ít bị ảnh hưởng³. Mercer và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu chuyên sâu về khả năng sinh sản của 20 bệnh nhân có biến thể nhánh dài của nhiễm sắc thể X cho thấy rằng mất Xq26 – Xq28 có tác động lớn nhất đến chức năng buồng trứng⁵.

ĐÁNH GIÁ DỰ TRỮ BUỒNG TRỨNG TRÊN PHỤ NỮ MẮC HỘI CHỨNG TURNER

Điều quan trọng nhất đối với những phụ nữ mắc hội chứng Turner là bảo tồn khả năng sinh sản của họ càng sớm càng tốt. Dựa trên các bằng chứng, tối ưu nhất là họ nên được đánh giá dự trữ buồng trứng ở độ tuổi từ 13 – 14 để xem xét lựa chọn phương pháp bảo tồn khả năng sinh sản một cách kịp thời.

Có nhiều cách đánh giá dự trữ buồng trứng, có thể dựa trên nồng độ AMH (Anti-Müllerian hormone) huyết thanh, nồng độ FSH cơ bản, thể tích buồng trứng, số lượng nang thứ cấp đầu chu kỳ.

Theo nghiên cứu của hai nhóm tác giả Hagen^[6], nồng độ AMH huyết thanh giảm sớm hơn inhibin B và E2 (Estradiol) trên trẻ

nữ chưa dậy thì. Nồng độ FSH (Follicle-stimulating hormone) cơ bản, thể tích buồng trứng và số lượng nang thứ cấp đầu chu kỳ có sự dao động nhiều trong suốt chu kỳ kinh nguyệt và giữa các chu kỳ kinh nguyệt khác nhau, trong khi đó AMH là một dấu ấn ổn định hơn⁷. AMH cũng chính xác hơn so với các dấu ấn khác khi dùng để miêu tả sự giảm của dự trữ buồng trứng theo tuổi⁸. Vì thế, mặc dù giá trị của AMH trên trẻ em vẫn còn nhiều tranh cãi, nhưng trong những trường hợp có hội chứng Turner thì AMH được xem là dấu ấn sinh học đáng tin cậy nhất trong đánh giá dự trữ buồng trứng.

CHIẾN LƯỢC BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN CHO PHỤ NỮ CÓ HỘI CHỨNG TURNER

Kích thích buồng trứng và trữ lạnh noãn

Em bé đầu tiên được sinh ra từ kỹ thuật này là vào năm 1986. Sau nhiều thập kỷ phát triển, trữ lạnh noãn đã đạt được những tiến bộ vượt bậc, đặc biệt là với sự xuất hiện của kỹ thuật thủy tinh hóa. Tỷ lệ mang thai và tỷ lệ trẻ sinh sống sau khi thụ tinh từ noãn đông lạnh theo kỹ thuật thủy tinh hóa so với noãn tươi là như nhau⁹.

Đầu tiên, bệnh nhân sẽ được tiêm thuốc kích thích buồng trứng, siêu âm theo dõi sự phát triển của nang noãn. Khi nang noãn đạt kích thước phù hợp, noãn sẽ được chọc hút ra ngoài và trữ đông bằng phương pháp thủy tinh hóa. Noãn sau này sẽ được rã đông, kết hợp với tinh trùng tạo thành phôi và chuyển phôi khi bệnh nhân có nhu cầu.

Phụ nữ mắc hội chứng Turner đồng thời có những noãn mang bộ nhiễm sắc thể bình thường và noãn mang bộ nhiễm sắc thể bất thường. Bằng kỹ thuật xét nghiệm di truyền tiên làm tổ, có thể chọn lọc được nhóm phôi có bộ nhiễm sắc thể bình thường. Khi đó,

phụ nữ mắc hội chứng Turner được kỳ vọng sẽ thụ thai thành công và sinh ra những đứa trẻ khỏe mạnh.

Kỹ thuật đông lạnh noãn sử dụng tế bào noãn tự thân và chưa được thụ tinh với tinh trùng, do đó có thể tránh được các vấn đề liên quan đến tôn giáo và đạo đức.

Trữ lạnh noãn non không kích thích buồng trứng

Trữ lạnh noãn là một phương pháp ra đời không chỉ áp dụng cho noãn trưởng thành mà còn cho noãn chưa trưởng thành.

Nuôi trưởng thành noãn trong ống nghiệm (In vitro maturation – IVM) với ưu điểm là kích thích rất nhẹ hoặc hoàn toàn không kích thích buồng trứng có thể là một sự lựa chọn để bảo tồn khả năng sinh sản cho phụ nữ có hội chứng Turner. Noãn non ở giai đoạn Germinal Vesicle (GV) hoặc Metaphase I (MI) được chọc hút từ những nang noãn có kích thước 2 – 8 mm dưới hướng dẫn siêu âm. Những noãn non này được nuôi cấy trong môi trường nhân tạo tới khi đạt đến giai đoạn trưởng thành Metaphase II (MII) và trữ lạnh. IVM có thể giúp giảm gánh nặng điều trị, đơn giản hóa quy trình và giảm thời gian điều trị cho bệnh nhân.

Trữ lạnh mô buồng trứng

Đầu tiên, phẫu thuật nội soi được thực hiện để lấy vỏ của buồng trứng, tùy vào trường hợp mà có thể lấy một phần hoặc toàn bộ buồng trứng. Vỏ buồng trứng chứa các nang noãn sẽ được bảo quản lạnh và rã đông khi người phụ nữ sẵn sàng sử dụng. Vị trí ghép buồng trứng phụ thuộc vào việc bệnh nhân có giữ lại một phần buồng trứng khi trữ lạnh hay không. Nếu còn một phần buồng trứng, mô trữ lạnh sẽ được cấy ghép trực tiếp vào phần còn lại. Nếu không còn phần nào của buồng trứng, mô trữ lạnh sẽ được cấy ghép

vào vị trí có nhiều mạch máu vùng chậu.

Kỹ thuật này có thể thực hiện mà không cần đợi đến tuổi dậy thì mà thậm chí có thể thực hiện ở trẻ gái bị hội chứng Turner. Mamsen và cộng sự gần đây đã báo cáo tổng cộng có 15 phụ nữ độ tuổi từ 5 – 22 tuổi đã trữ lạnh mô buồng trứng, và đa phần nang noãn chỉ xuất hiện ở những phụ nữ mắc hội chứng Turner ở thể khảm¹⁰.

Sự thành công của kỹ thuật phụ thuộc vào số lượng noãn trong các mô được cấy ghép. Vì vốn dĩ số lượng nang trứng nguyên thủy trong buồng trứng của các phụ nữ mắc hội chứng Turner tương đối ít và tế bào vào noãn có thể bị tổn thương trong quá trình bảo quản lạnh nên tỷ lệ thành công của kỹ thuật này có thể tương đối thấp. Trường hợp đầu tiên sinh bé thành công bằng kỹ thuật này được báo cáo vào năm 2004 bởi Donnez và cộng sự¹¹. Đến năm 2017, số trẻ sinh sống từ kỹ thuật này đã đạt đến 130 trẻ. Tuy nhiên, kỹ thuật này, chưa được báo cáo áp dụng thành công cho các trường hợp mắc hội chứng Turner.

Kích hoạt buồng trứng trong ống nghiệm

Kích hoạt buồng trứng trong ống nghiệm (In vitro ovarian activation – IVA) là kỹ thuật sử dụng các chất kích hoạt dẫn tín hiệu để kích hoạt nang nguyên thủy ở mô buồng trứng trong ống nghiệm. Các mảnh mô buồng trứng có thể tương tác với con đường tín hiệu Hippo trong buồng trứng để kích thích nang noãn phát triển¹². Bằng việc kích hoạt noãn, mô buồng trứng sau khi cấy ghép lại vào cơ thể bệnh nhân có thể có nang noãn phát triển, có noãn trưởng thành, và có thể kích thích buồng trứng thụ tinh trong ống nghiệm.

Em bé đầu tiên sinh ra bằng kỹ thuật kích hoạt buồng trứng trong ống nghiệm vào năm 2013 tại Nhật Bản¹³. Cho đến nay, chỉ có

hai trường hợp mang thai thành công bằng kỹ thuật này được báo cáo, nhưng không có trường hợp nào ở hội chứng Turner¹⁴.

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc lấy nhiều mẫu mô từ một buồng trứng không ảnh hưởng đến quá trình sản xuất hormone trong tương lai, nhưng việc lấy hoàn toàn một buồng trứng bằng phẫu thuật có thể đẩy nhanh thời gian mãn kinh trong 1 – 2 năm và khởi phát suy buồng trứng sớm ở phụ nữ mắc hội chứng Turner¹⁵.

TƯ VẤN VỀ TIỀN LƯỢNG THAI KỲ CHO PHỤ NỮ MẮC HỘI CHỨNG TURNER

Thai kỳ của phụ nữ mắc hội chứng Turner có nhiều biến chứng cho mẹ và con bất kể là thai tự nhiên hay thai hỗ trợ sinh sản.

Các nguy cơ cho thai bao gồm: sảy thai, con nhẹ cân, sinh non... có thể do bất thường về nhiễm sắc thể của phôi hoặc do môi trường trong tử cung không thuận lợi. Nguy cơ cho mẹ nguy hiểm nhất là vấn đề tim mạch. So với khi không mang thai, cung lượng tim của người phụ nữ khi mang thai tăng lên khoảng 50%. Ngoài ra có đến 23 – 50% phụ nữ mắc hội chứng Turner bị tim bẩm sinh¹⁸. Phụ nữ mắc hội chứng Turner dễ có nguy cơ tử vong do tăng huyết áp thai kỳ, rách động mạch chủ so với phụ nữ bình thường. Cụ thể, nguy cơ tiền sản giật ở nhóm này là 21% và rách động mạch chủ là 2 – 4,8%^{16,17}. Vì thế, hai điểm quan trọng nhất khi chuẩn bị thai kỳ cho phụ nữ mắc hội chứng Turner là (1) tránh chuyển phôi có bất thường số lượng hoặc cấu trúc nhiễm sắc thể và (2) đánh giá tim mạch trước mang thai. Ngoài ra, những bất thường về xương chậu của phụ nữ mắc hội chứng Turner cũng làm tăng nguy cơ mổ lấy thai.

Như vậy, tất cả phụ nữ mắc hội chứng Turner mong muốn bảo tồn khả năng sinh sản hoặc đang chuẩn bị mang thai đều cần

được tư vấn về các nguy cơ có thể xảy ra. Các nguy cơ này nên được đánh giá thận trọng trước, trong và sau khi mang thai. Điều quan trọng nhất khi điều trị hỗ trợ sinh sản cho nhóm bệnh nhân này là chuyển đơn phôi nhằm giảm tối đa nguy cơ đa thai.

KẾT LUẬN

Nguy cơ suy buồng trứng sớm dẫn đến vô sinh – hiếm muộn ở hội chứng Turner là rất cao, vì dự trữ buồng trứng sẽ thường cạn kiệt trước tuổi trưởng thành. Để tối đa hóa lợi ích của việc bảo tồn khả năng sinh sản, tất cả phụ nữ mắc hội chứng Turner nên được chẩn đoán càng sớm càng tốt để lựa chọn phương pháp phù hợp nhất. Trữ lạnh noãn là phương pháp bảo tồn khả năng sinh sản tốt nhất cho đến hiện tại. Trữ lạnh mô buồng trứng là kỹ thuật mới và đang còn trong thời gian thử nghiệm và nghiên cứu lâu dài. Tuy nhiên, trữ lạnh mô buồng trứng kết hợp với kích hoạt buồng trứng trong ống nghiệm vẫn là những kỹ thuật đầy hứa hẹn trong tương lai lâu dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bouet PE, Godbout A, El Hachem H, Lefebvre M, Bérubé L, Dionne MD, et al. Fertility and Pregnancy in Turner Syndrome. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC. 2016 Aug;38(8):712–8.
2. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Apr;95(4):1487–95.
3. Hreinnsson JG, Otala M, Fridström M, Borgström B, Rasmussen C, Lundqvist M, et al. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Aug;87(8):3618–23.
4. Pelosi E, Simonsick E, Forabosco A, Garcia – Ortiz JE, Schlössinger D. Dynamics of the ovarian reserve and impact of genetic and epidemiological factors on age of menopause. Biol Reprod. 2015 May;92(5):130.
5. Mercer CL, Lachlan K, Karcianas A, Affara N, Huang S, Jacobs PA, et al. Detailed clinical and molecular study of 20 females with Xq deletions with special reference to menstruation and fertility. Eur J Med Genet. 2013 Jan;56(1):1–6.
6. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, et al. Serum levels of anti – Müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Nov;95(11):5003–10.
7. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum müllerian – inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. Fertil Steril. 2000 Apr;73(4):859–61.
8. Plociennik L, Nelson SM, Lukaszuk A, Kunicki M, Podfigurna A, Meczekalski B, et al. Age – related decline in AMH is assay dependent limiting clinical interpretation of repeat AMH measures across the reproductive lifespan. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. 2018 Feb;34(2):115–9.
9. Solé M, Santaló J, Boada M, Clua E, Rodríguez I, Martínez F, et al. How does vitrification affect oocyte viability in oocyte donation cycles? A prospective study to compare outcomes achieved with fresh versus vitrified sibling oocytes. Hum Reprod Oxf Engl. 2013 Aug;28(8):2087–92.

Mời xem tiếp
ở trang 88