

DOI: 10.59715/pntj.mp.1.4.15

Tần suất và đặc điểm mất đoạn AZF trong hội chứng Klinefelter

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

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

²Khoa Hiếm Muộn, BV Hùng Vương

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

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Hội chứng Klinefelter là một nhóm triệu chứng do có ≥ 2 nhiễm sắc thể (NST) X ở nam giới. Nguyên nhân do không phân ly các NST giới tính từ bố hoặc mẹ trong quá trình tạo tinh trùng và trứng. Mất đoạn NST Y có thể làm tăng nguy cơ không phân ly. Chúng tôi khảo sát tỷ lệ và đặc điểm mất đoạn AZF (azoospermic factor) ở BN Klinefelter và so sánh với BN vô tinh không bé tắc 46,XY để đánh giá liên hệ giữa mất đoạn AZF và hội chứng Klinefelter.

Phương pháp nghiên cứu: 396 BN thiếu tinh và vô tinh có kết quả NST đồ và AZF từ 5/2018 đến 5/2021, được hồi cứu hồ sơ, ghi nhận kết quả thăm khám lâm sàng, tinh dịch đồ và nội tiết tố sinh dục nam. Trong đó, có 24 BN Klinefelter và 131 BN vô tinh không bé tắc 46,XY.

Kết quả: Tỷ lệ mất đoạn AZF là 25% ở BN Klinefelter và 34,4% ở BN vô tinh không bé tắc 46,XY (χ^2 , $p=0,370$). 6 BN Klinefelter bị mất đoạn AZF_c (gồm 5 gr/gr và 1 b2/b4) so với 4 AZF_{bc} và 41 AZF_c (gồm 8 b2/b4, 29 gr/gr và 4 b2/b3) ở BN vô tinh không bé tắc 46,XY (Fisher's Exact, $p=1$).

Tỷ lệ suy sinh dục nam là 70,8% ở BN Klinefelter và 32,8% ở BN vô tinh không bé tắc 46,XY (χ^2 , $p < 0,0001$). BN Klinefelter có nồng độ FSH và LH máu cao hơn BN vô tinh không bé tắc 46,XY (T , $p < 0,0001$). Không khác biệt về tuổi và thời gian từ khi lập gia đình đến khi chẩn đoán nguyên nhân hiếm muộn giữa 2 nhóm nghiên cứu. 2/4 BN Klinefelter được làm mTESE và tìm thấy tinh trùng và tinh tử kéo đuôi có thể dùng làm ROSI.

Kết luận: Mất đoạn AZF tương đối phổ biến ở BN Klinefelter, tỷ lệ và hình thức mất đoạn AZF không khác biệt với BN vô tinh không bé tắc 46,XY. Do đó, các mất đoạn NST Y này có thể không phải là nguyên nhân của các NST X thừa số và vì thế, không làm tăng nguy cơ hội chứng Klinefelter.

Abstract

Frequencies and characteristics of y chromosome microdeletions in Klinefelter syndrome

Introduction: Klinefelter's syndrome is a group of symptoms due to the presence of 2 or more X - chromosomes in male. Numerical X - chromosome aberrations arise by non-disjunction of parental or maternal sex-chromosomes either during meiotic divisions occurring in germ - cell development or in early embryonic mitotic cell divisions. Y - chromosome deletions is considered to increase the risk of non-disjunction. We investigated the frequencies and characteristics of AZF (azoospermic

Ngày nhận bài:

27/7/2022

Ngày phản biện:

20/9/2022

Ngày đăng bài:

20/10/2022

Tác giả liên hệ:

Lê Đình Hiếu

Email:

ledinhhiieu@pnt.edu.vn

ĐT: 0918274653

factor) microdeletions in patients with Klinefelter's syndrome and compared to nonobstructive azoospermic (NOA) patients with normal karyotype (46,XY) in order to assess the association between AZF microdeletions and Klinefelter's syndrome.

Patients and Methods: 396 oligo - and oligo - and azoospermic patients who had karyotype and AZF - microdeletion analyses from May 2018 to May 2021 were retrospectively studied. Clinical examination, semen analysis and male sex - hormones were evaluated. There were 24 patients with Klinefelter's syndrome and 131 NOA patients with 46,XY.

Results: The rate of AZF microdeletions was of 25% in patients with Klinefelter's syndrome and of 34,4% in NOA patients with 46,XY (χ^2 test, $p = 0,370$). 6 patients with Klinefelter's syndrome suffered from AZFc microdeletions (including 6 gr/gr and 1 b2/b4) in comparison with 4 AZFbc and 41 AZFc microdeletions (including 8 b2/b4, 29 gr/gr and 4 b2/b3) in NOA patients with 46,XY (Fisher's Exact test, $p = 1$).

The rate of hypogonadism was of 70,8% in patients with Klinefelter's syndrome and of 32,8% in NOA patients with 46,XY (χ^2 test, $p < 0,0001$). Patients with Klinefelter's syndrome had higher serum FSH and LH levels than NOA patients with 46,XY (T test, $p < 0,0001$). No significant difference was observed in terms of patient age and duration between date of marriage and date of causal diagnosis of infertility between the 2 study groups. 2/4 patients with Klinefelter's syndrome underwent mTESE procedures and found mature sperm and spermatids that can be used in ROSI procedures.

Conclusions: AZF microdeletions are quite common in patients with Klinefelter's syndrome, in which the frequencies and types of AZF microdeletions are not significantly different from those in NOA patients with 46,XY. Therefore, these Y - chromosome deletions might not be the cause of supernumerary X - chromosomes, and as a result, could not enhance the risk of Klinefelter's syndrome.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Klinefelter là một nhóm các triệu chứng do hiện diện từ 2 nhiễm sắc thể (NST) X trở lên ở nam giới. 80% bệnh nhân (BN) có NST đờ 47,XXY; số còn lại có mức độ lệch bội nặng hơn, thể khảm hoặc bất thường cấu trúc NST X. NST X thừa số là do không phân ly các NST giới tính từ bố (50% trường hợp) hoặc từ mẹ (50% trường hợp) trong quá trình tạo tinh trùng và trứng.[1] Mất đoạn NST Y có thể làm tăng nguy cơ không phân ly do ảnh hưởng đến tái tổ hợp các NST giới tính. [2]

Vùng AZF (azoospermic factor) ở vị trí Yq 11.23 chứa các gen có vai trò quan trọng trong quá trình sinh tinh. Mất đoạn AZF đã được chứng minh làm giảm sinh tinh, gây vô tinh hay thiểu tinh. [3] Chúng tôi khảo sát tỷ lệ và đặc điểm mất đoạn AZF ở BN Klinefelter và so sánh với BN vô tinh không bất tật có NST đờ bình thường (46,XY) để đánh giá liên hệ giữa mất đoạn AZF và hội chứng Klinefelter.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đây là nghiên cứu hồi cứu và dữ liệu được thu thập từ bệnh án. Tất cả bệnh nhân (BN) có kết quả nhiễm sắc thể (NST) đờ và mất đoạn AZF từ 5/2018 đến 5/2021 được khảo sát hồ sơ. Các xét nghiệm di truyền này được chỉ định ở BN thiểu tinh và vô tinh và được làm thường qui từ 5/2018 so với trước đó. Các bệnh án có thông tin về thăm khám lâm sàng, tinh dịch đồ và nội tiết tố sinh dục nam (Testosterone và FSH máu) được đưa vào nghiên cứu. Bệnh án khảo sát là bệnh án nam khoa và hoặc bệnh án IVF/ICSI của cặp vợ chồng (hồ sơ giấy và hoặc hồ sơ điện tử). BN có thể được liên lạc qua điện thoại để bổ sung các thông tin không tìm thấy trong bệnh án.

Hầu hết tinh dịch đồ được thực hiện tại Phòng xét nghiệm, Khoa Hiếm Muộn, Bệnh viện Hùng Vương. Mẫu tinh dịch được lấy tại bệnh viện sau 2-5 ngày không xuất tinh.

Hai mẫu tinh dịch cách nhau 2 - 4 tuần được phân tích để xác định tình trạng vô tinh hoặc thiếu tinh. Định lượng nồng độ Testosterone và FSH (có thể bao gồm cả LH, Estradiol, và Prolactin) ở lần thăm khám đầu tiên, trên mẫu máu ngoại vi thu thập từ 7 đến 12h sáng và bụng đói. Suy sinh dục nam được xác nhận khi nồng độ Testosterone máu toàn phần $< 3 \text{ ng/mL}$.

Nhiễm sắc thể đồ được thực hiện bằng kỹ thuật nuôi cấy tế bào lympho máu ngoại vi và nhuộm băng G. Khảo sát mất đoạn AZF được tiến hành nhờ khuếch đại các đoạn môi STS (sequence - tagged sites) chuyên biệt ở các vùng AZFa (Sy84, Sy86, Sy82, Sy83, Sy1065, Sy88), AZFb (Sy127, Sy134, Sy105, Sy121, Sy1192, Sy153), và AZFc (Sy254, Sy255, Sy1191, Sy1291, Sy160), với chứng là các gen SRY (đoạn môi Sy14) và ZFY. Phân loại mất đoạn dựa trên hướng dẫn của EAA/EMQN (European Academy of Andrology/European Molecular Genetics Quality Network) và Devyser AZF Extension kit (Devyser AB, Hagersten, Sweden). Các kỹ thuật PCR (polymerase chain reaction) và giải trình tự được thực hiện lần lượt trên các máy PCR - 9700 và 3130/3130xl Genetic Analyzer của hãng Applied Biosystems (Hoa Kỳ), tại Công ty Cổ Phần Dịch vụ Phân tích Di truyền Gentis - TPHCM.

Dựa trên thăm khám lâm sàng, tinh dịch đồ, nội tiết tố sinh dục nam và NST đồ, BN được phân thành các nhóm nguyên nhân hiếm muộn khác nhau, trong đó có hội chứng Klinefelter và vô tinh không bế tắc 46XY. Tỷ lệ mất đoạn AZF được khảo sát ở từng nhóm nêu trên.

Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20. Biến số định lượng trình bày dưới dạng số trung bình, độ lệch chuẩn, và biên độ (giá trị tối thiểu và tối đa); phép kiểm Kolmogorov - Smirnov giúp đánh giá phân bố bình thường của dữ liệu; và phép kiểm T để so sánh số trung bình. Biến số định tính trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ %; và các phép kiểm χ^2 và Fisher's exact để so sánh tỷ lệ %. Trị số p hai đuôi, $p < 0.05$ được xem là có ý nghĩa thống kê. Dữ liệu được mã hóa và không thông qua Ủy ban Y đức bệnh viện vì là nghiên cứu hồi cứu.

3. KẾT QUẢ

Từ 5/2018 đến 5/2021, 396 BN thiếu tinh và vô tinh có kết quả NST đồ và mất đoạn AZF, thoả tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu; trong đó có 24 BN Klinefelter và 160 BN vô tinh không bế tắc. 131/160 BN vô tinh không bế tắc có NST đồ bình thường (46,XY).

Tuổi trung bình ở nhóm Klinefelter và vô tinh không bế tắc 46,XY lần lượt là $33,5 \pm 4,2$ năm (biên độ 28 - 44) và $32 \pm 5,3$ (biên độ 20 - 51), khác biệt không có ý nghĩa thống kê (phép kiểm T, $p = 0,204$). Thời gian từ khi lập gia đình đến khi được chẩn đoán nguyên nhân hiếm muộn là $39,7 \pm 38,6$ tháng (biên độ 11 - 152) ở nhóm Klinefelter và $36,6 \pm 40,7$ (biên độ 2 - 234) ở vô tinh không bế tắc 46,XY, cũng khác biệt không có ý nghĩa thống kê (phép kiểm T, $p = 0,730$).

Tất cả BN Klinefelter có NST đồ 47,XXY và bị vô tinh. Thể tích tinh dịch trung bình là $1,6 \pm 0,9 \text{ mL}$ (biên độ 0,1 - 3,6). Sáu BN (25%) có kết hợp mất đoạn AZF, đều là mất đoạn vùng mở rộng, gồm 5 gr/gr và 1 b2/b4. Nồng độ FSH và LH trung bình lần lượt là $41,8 \pm 20,2 \text{ IU/L}$ (biên độ 10,6 - 91,4) và $22,9 \pm 8,1 \text{ IU/L}$ (biên độ 3,7 - 39,2). Nồng độ Testosterone trung bình là $2,1 \pm 1,5 \text{ ng/mL}$ (biên độ 0,2 - 4,6). Tỷ lệ suy sinh dục nam là 70,8% (17 BN).

4 BN Klinefelter được phẫu thuật lấy tinh trùng tinh hoàn vi phẫu (mTESE: microdissection testicular sperm extraction). Tinh trùng bất động chất lượng kém và tinh tử kéo đuôi được tìm thấy ở 2 BN, có thể dùng cho 1 chu kỳ ROSI (round spermatid injection). Hai BN này lần lượt là 31 và 32 tuổi và không bị mất đoạn AZF. Hai BN không tìm thấy tinh trùng hay tinh tử lần lượt là 33 và 38 tuổi và cũng không kèm mất đoạn AZF.

Ở BN vô tinh không bế tắc 46,XY, thể tích tinh dịch trung bình là $2,8 \pm 1,5 \text{ mL}$ (biên độ 0,1 - 6,6), cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN Klinefelter (phép kiểm T, $p < 0,0001$). Nồng độ trung bình của FSH và LH lần lượt là $19,5 \pm 12,8 \text{ IU/L}$ (biên độ 2,5 - 64,6), và $10,1 \pm 5,8 \text{ IU/L}$ (biên độ 2,4 - 31,6), đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với BN Klinefelter ($p < 0,0001$ và $p < 0,0001$, tương ứng). Nồng độ Testosterone trung bình là $3,7 \pm 1,6 \text{ ng/mL}$ (biên độ 0,3 - 9,6), cao hơn có ý nghĩa thống kê

so với BN Klinefelter ($p < 0,0001$). Tỷ lệ suy sinh dục nam là 32,8% (43 BN), thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với BN Klinefelter (phép kiểm χ^2 , $p < 0,0001$).

45 BN (34,4%) vô tinh không bé tắc 46,XY bị mất đoạn AZF, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ mất đoạn AZF (25%) ở BN Klinefelter (phép kiểm χ^2 , $p = 0,370$). Các hình thức mất đoạn gồm AZFbc 4 BN (8,9%) và AZFc 41 BN (91,1%). Các mất đoạn AZFc đều ở vùng mở rộng, gồm 8 BN (19,5%) b2/b4, 29 BN (70,7%) gr/gr và 4 BN (9,8%) b2/b3; không ghi nhận b1/b3. Không khác biệt về hình thức mất đoạn so với BN Klinefelter (phép kiểm Fisher's Exact, $p = 1$). Nồng độ FSH trung bình là $16,6 \pm 13,9$ và $21,1 \pm 12,1$ IU/L ở BN có và không có mất đoạn AZF, khác biệt không có ý nghĩa thống kê (phép kiểm T, $p = 0,061$).

4. BÀN LUẬN

Hội chứng Klinefelter gặp ở 0,1 - 0,2% nam giới và 10 - 15% nam giới vô tinh không bé tắc. Nguyên nhân do lệch bội NST sắc thể giới tính, dẫn tới thoái hoá các ống sinh tinh xảy ra từ trước khi dậy thì, và do đó, hyalin hoá gần như hoàn toàn các ống sinh tinh ở tuổi trưởng thành, mặc dù một số ít ống sinh tinh vẫn còn chức năng sinh tinh. Tất cả BN Klinefelter trong nghiên cứu này bị vô tinh, mặc dù một số ít BN, đặc biệt BN trẻ (< 24 tuổi), được ghi nhận có thể biểu hiện thiểu tinh nặng ($< 1 \times 10^6/\text{mL}$, kể cả ẩn tinh). [4] Do đó, cơ hội tìm thấy tinh trùng trong tinh dịch càng lớn nếu tinh dịch được lấy ở BN càng trẻ trước khi biểu mô mầm sinh tinh bị phá hủy.

BN Klinefelter trong nghiên cứu này có thể tích tinh dịch thấp hơn BN vô tinh không bé tắc 46,XY. Nồng độ Testosterone máu cũng thấp hơn đáng kể, tương ứng tỷ lệ suy sinh dục nam cao hơn 2 lần so với vô tinh không bé tắc 46,XY. Do đó, các biểu hiện suy sinh dục nam và rối loạn tình dục rất thường gặp ở BN Klinefelter. [5] Thiếu hụt Testosterone là hậu quả của giảm sản xuất các nội tiết tố steroid ở tế bào Leydig do giảm hoạt tính men hydroxysteroid dehydrogenase liên quan đến môi trường chuyển hóa không thuận lợi trong tinh hoàn, và thường đi kèm tăng nồng độ LH máu, gợi ý tình trạng đề kháng tác dụng của LH

ở tinh hoàn. [6] Trong nghiên cứu này, nồng độ LH cao hơn đáng kể ở BN Klinefelter so với BN vô tinh không bé tắc 46,XY.

Nồng độ FSH cao ở BN Klinefelter trong nghiên cứu này là biểu hiện phổ biến ở hội chứng Klinefelter, và cao hơn đáng kể so với BN vô tinh không bé tắc 46,XY. Không có tương quan giữa nồng độ FSH và tình trạng mất đoạn AZF ở BN vô tinh không bé tắc 46,XY trong nghiên cứu này; tuy nhiên, kết quả của chúng tôi khác biệt với các nghiên cứu khác mà theo đó nồng độ FSH cao hơn ở BN có mất đoạn so với BN không mất đoạn. [7,8]

Kỹ thuật ly trích tinh trùng tiên tiến (mTESE) kết hợp với các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ICSI: intracytoplasmic sperm injection, ROSI) đã cho phép một số BN Klinefelter có thể có con bằng chính tinh trùng của mình. Phân tích gộp gần đây cho thấy tỷ lệ tìm thấy tinh trùng ở BN Klinefelter là 45% (KTC95%: 38 - 52%) nhờ mTESE, tương tự như ở BN vô tinh không bé tắc do các nguyên nhân khác; và không có bất cứ thông số nào được khảo sát trong phân tích gộp này (gồm tuổi BN; thể tích tinh hoàn; nồng độ FSH, LH và Testosterone huyết thanh) ảnh hưởng đến tỷ lệ tìm thấy tinh trùng. [9]

Tỷ lệ mất đoạn AZF ở BN Klinefelter trong nghiên cứu này là 25%, gồm 5 trường hợp gr/gr và 1 trường hợp b2/b4. Trong 1 nghiên cứu tương tự với chúng tôi nhưng sử dụng số STS nhiều hơn (24 STS), Li và cs. khảo sát 111 BN Klinefelter vô tinh 47,XXY tại Tứ Xuyên, Trung Quốc, ghi nhận 12 trường hợp gr/gr, 13 trường hợp b2/b3, 2 trường hợp chỉ mất 1 đoạn nhỏ ở vùng AZFc mở rộng, và 1 trường hợp mất đoạn AZFc vùng cơ bản kết hợp với mất đoạn AZFb và AZFc vùng mở rộng. Tỷ lệ mất đoạn AZF trong nghiên cứu của Li và cs. là 25,2%. [10] Một nghiên cứu khác tại Đan Mạch sử dụng 12 STS ghi nhận 3 trường hợp gr/gr và 3 trường hợp b2/b3 ở 77 BN Klinefelter theo dõi tại Khoa Nhi và Khoa Nam Học, tương ứng với tỷ lệ mất đoạn là 7,8%. [2] Tuy nhiên, cũng có những nghiên cứu không ghi nhận gia tăng tần suất mất đoạn AZF ở BN Klinefelter: tỷ lệ là 0% trong nghiên cứu của Zhang và cs. [11] (80 BN, 9 STS) tại vùng Đông Bắc Trung Quốc; 0% trong nghiên cứu của Choe và cs. [12] (95 BN, 5 STS) tại Hàn Quốc; 0,48% trong nghiên

cứ của Simoni và cs. [13] (208 BN, 11 STS) tại Đức; và 0,84% trong nghiên cứu của Sciarra và cs. [14] (118 BN, 9 STS) tại Ý.

Các mất đoạn NST Y có thể ảnh hưởng đến giảm phân ở giai đoạn tái tổ hợp các NST giới tính, và do đó, làm tăng nguy cơ không phân ly, là nguồn gốc của hội chứng Klinefelter. [2] Thực tế, đã có nghiên cứu cho thấy mất đoạn b2/b4 đi kèm với tăng tần suất các tinh trùng không thể nhiễm sắc (nullisomy) và hai thể nhiễm sắc (XY disomy), mà hậu quả là nguy cơ 47,XXY ở trẻ sinh ra sau ICSI. [15] Tuy nhiên, câu hỏi liệu mất đoạn AZF có làm tăng nguy cơ lệch bội NST giới tính lại không được xác nhận trong các nghiên cứu so sánh tần suất mất đoạn AZF ở BN Klinefelter và nhóm chứng là BN vô tinh không bế tắc 46,XY, mà theo đó tỷ lệ mất đoạn AZF thấp hơn nhiều ở BN Klinefelter so với nhóm chứng và không có khác biệt về hình thức mất đoạn giữa BN Klinefelter và nhóm chứng. [2,10,14] Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ và hình thức mất đoạn AZF cũng không khác biệt giữa BN Klinefelter và nhóm chứng. Do đó, mất đoạn AZF và hội chứng Klinefelter có thể là các bất thường di truyền riêng biệt. [11] Vì nam giới với hội chứng Klinefelter là nhóm BN tương đối phổ biến ở các đơn vị nam khoa và hiếm muộn và mất đoạn AZF thường gặp ở nam giới hiếm muộn, sẽ có sự trùng hợp ngẫu nhiên cả 2 bất thường di truyền này ở 1 BN. [2] Hơn nữa, nếu mất đoạn AZF làm tăng nguy cơ hội chứng Klinefelter, sẽ có sự gia tăng tần suất hội chứng Klinefelter ở các bé trai sinh ra, là con của những BN nam bị mất đoạn được làm bố nhờ các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Mặc dù các bé trai sinh ra nhờ ICSI bị di truyền các mất đoạn AZF, cho đến hiện tại, chưa có ghi nhận hội chứng Klinefelter ở các bé trai sinh ra có bố bị mất đoạn AZF. [15]

Mặt khác mất đoạn AZF có thể làm nặng hơn tình trạng suy giảm sinh tinh vốn đã nghiêm trọng trong hội chứng Klinefelter vì các mất đoạn b2/b4, gr/gr và b1/b3 được xem là yếu tố nguy cơ của hiếm muộn nam. Đối với mối liên hệ giữa mất đoạn b2/b3 và hiếm muộn nam, các nghiên cứu cho kết quả khác nhau: không tương quan ở các nghiên cứu từ Hà Lan, Úc và Hoa Kỳ, nhưng tương quan ở các nghiên

cứ từ Chi Lê, Mông Cổ và Trung Quốc và ở một số sắc tộc. [3] Rajpert - De Meyts và cs. [2] cũng nhận thấy những mất đoạn lớn của NST Y có thể làm mất luôn phần còn lại của NST Y ở một tỷ lệ tế bào nhất định và tạo ra các lệch bội NST giới tính dạng khảm (45,X/46,XY, 45,X/46,XdelYq...), tương tự như ghi nhận của Patsalis và cs.. [16]

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng 17 STS đặc hiệu cho vùng AZF, trong đó có 6 STS khảo sát vùng AZF cơ bản theo khuyến cáo của EAA/EMQN (European Academy of Andrology/European Molecular Genetics Quality Network). [17] Dù vậy, việc phân tích mất đoạn đã không được thực hiện đồng nhất ở mọi BN. Một số BN chỉ được chỉ định khảo sát ở vùng AZF cơ bản. Do đó, các mất đoạn ở vùng mở rộng có thể bị bỏ sót.

5. KẾT LUẬN

Mất đoạn AZF tương đối phổ biến ở BN Klinefelter. Tỷ lệ và hình thức mất đoạn AZF ở BN Klinefelter không khác biệt với BN vô tinh không bế tắc 46,XY. Do đó, các mất đoạn NST Y này có thể không phải là nguyên nhân của các NST X thừa số và vì thế, không làm tăng nguy cơ hội chứng Klinefelter.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004;364:273-283.
2. Rajpert-De Meyts E, Ottesen AM, Garn ID, Aksglaede L, Juul A. Deletions of the Y chromosome are associated with sex chromosome aneuploidy but not with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. 2011;100:900-902.
3. Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16:14.
4. Krausz C, Forti G. Sperm cryopreservation in male infertility due to genetic disorders. *Cell Tissue Bank*. 2006;7:105-112.
5. Radicioni AF, Ferlin A, Balercia G, et al. Consensus statement on diagnosis and clinical management of Klinefelter syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2010;33:839-850.

6. Belli S, Santi D, Leoni E, et al. Human chorionic gonadotropin stimulation gives evidence of differences in testicular steroidogenesis in Klinefelter syndrome, as assessed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:801- 811.
7. Zaimy MA, Kalantar SM, Sheikhha MH, et al. The frequency of Yq microdeletion in azoospermic and oligospermic Iranian infertile men. *Iran J Reprod Med.* 2013;11:453- 458.
8. Bahmanimehr A, Zeighami S, Namavar Jahromi B, et al. Detection of Y Chromosome Microdeletions and Hormonal Profile Analysis of Infertile Men undergoing Assisted Reproductive Technologies. *Int J Fertil Steril.*2018;12:173-177.
9. Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2017;23:265-275.
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. Zhang HG, Zhang ZB, Wang RX, et al. Male infertility in Northeast China: molecular detection of Y chromosome microdeletions in azoospermic patients with Klinefelter's syndrome. *Genet Mol Res.*2013;12:4972-4980.
12. Choe JH, Kim JW, Lee JS, Seo JT. Routine screening for classical azoospermia factor deletions of the Y chromosome in azoospermic patients with Klinefelter syndrome. *Asian J Androl.*2007;9:815-820.
13. Simoni M, Tuttelmann F, Gromoll J, Nieschlag E. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: the extended Munster experience. *Reprod Biomed Online.*2008;16:289-303.
14. 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.
15. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:762-770.
16. Patsalis PC, Skordis N, Sismani C, et al. Identification of high frequency of Y chromosome deletions in patients with sex chromosome mosaicism and correlation with the clinical phenotype and Y-chromosome instability. *Am J Med Genet A.* 2005;135:145- 149.
17. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tuttelmann F, European Academy of A, European Molecular Genetics Quality N. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y - chromosomal microdeletions: state - of - the - art 2013. *Andrology.* 2014;2:5- 19.