

TRƯỜNG HỢP THỤ TINH ỒNG NGHIỆM THÀNH CÔNG BẰNG ICSI KẾT HỢP AOA VỚI GLOBOZOOSPERMIA

Vương Đình Hoàng Dũng⁽¹⁾, Hồ Mạnh Tường^(1,2), Nguyễn Thị Thu Lan⁽¹⁾, Trương Thị Thanh Bình⁽¹⁾, Nguyễn Thị Dung⁽¹⁾, Lê Thị Bích Trâm⁽¹⁾
(1) IVFAS, Bệnh viện An Sinh, (2) Trung tâm Nghiên cứu Di truyền & Sức khỏe sinh sản-Khoa Y Đại học quốc gia Tp.HCM

Tóm tắt

Globozoospermia là một dạng bất thường tinh trùng nặng được đặc trưng bởi tinh trùng đầu tròn do không có acrosome. Globozoospermia là một dạng bất thường hiếm gặp trong vô sinh nam (tần suất 0,1%)⁽¹⁷⁾. Chúng tôi báo cáo một trường hợp mang thai thành công và sinh một bé khỏe mạnh sau khi ICSI kết hợp hoạt hóa trứng.

Abstract

Globozoospermia is a severe form of teratozoospermia characterized by round-headed acrosomeless spermatozoa. Globozoospermia is a rare disorder causing male infertility (incidence <0.1%). Here we present one successful pregnancy and a live birth after intracytoplasmic sperm injection with oocyte activation.

1. Đặt vấn đề

Globozoospermia là một dạng bất thường nặng của tinh trùng dị dạng với đặc thù là tinh trùng đầu tròn và thiếu acrosomes (thể cực đầu). Globozoospermia là một nguyên nhân hiếm gặp trong vô sinh nam với tần suất 0,1%⁽¹⁰⁾. Globozoospermia được ghi nhận lần đầu tiên năm 1965⁽¹⁸⁾. Sau đó, Schirren và cs (1971)⁽²¹⁾ cung cấp chi tiết về siêu cấu trúc tinh trùng này với đặc điểm quan trọng là thiếu men acrosomes. Nguyên nhân thực sự vẫn chưa biết rõ⁽¹⁴⁾. Ở bệnh nhân Globozoospermia, tinh trùng có hình dạng đặc trưng đầu tròn được giải thích do không có sự hình thành acrosomes trong quá trình hình thành tinh trùng, vì vậy làm hạn chế khả năng thụ tinh và tình trạng này có thể do di truyền⁽⁶⁾. Có 2 dạng globozoospermia, thiếu hoàn toàn acrosome hoặc sự hiện diện một phần của acrosome (acrosome dị dạng). Tuy nhiên, sự phân loại này có thể chưa chính xác và không được phổ biến. Hình dạng của globozoospermia có thể là: 100% tinh trùng đầu tròn hoặc một phần (< 100%), vấn đề này vẫn chưa được sáng tỏ, có thể là do những biến đổi của những hội chứng tương tự hoặc từ những rối loạn riêng biệt^(22,25).

Trước năm 1995, các trường hợp Globozoospermia phải chỉ định điều trị TTON với tinh trùng từ ngân hàng. Khi kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương trứng (ICSI) ra đời là một phương pháp điều trị đem lại tia hy vọng cho các bệnh nhân Globozoospermia. Năm 1995, báo cáo đầu tiên cho thấy tỷ lệ thành công TTON tăng khi điều trị bằng ICSI cho Globozoospermia⁽¹⁵⁾. Tuy nhiên, tỷ lệ thụ tinh và sinh bé sau điều trị ICSI với tinh trùng globozoospermia là rất thấp^(3,4,5,7,12). Những nghiên cứu

gần đây cho thấy tinh trùng globozoospermia có sự thiếu hụt hoặc không có yếu tố PLC ζ , đây là một đồng phân đặc biệt của phospholipase C, yếu tố quan trọng kích thích hoạt hóa noãn và tạo điều kiện cho thụ tinh xảy ra^(1,9,20). Tuy nhiên, có ít nhất hai báo cáo nói lên sự không cần thiết của việc hỗ trợ kỹ thuật hoạt hóa trứng⁽⁷⁾.

Cho đến nay có ít báo cáo về các trường hợp sinh em bé từ các trường hợp Globozoospermia được điều trị bằng ICSI. Dưới đây chúng tôi báo cáo 1 trường hợp mang thai thành công của cặp vợ chồng bị vô sinh do Globozoospermia được điều trị bằng kỹ thuật ICSI kết hợp với AOA tại IVFAS, để củng cố thêm bằng chứng khả năng có con ở các trường hợp globozoospermia.

2. Báo cáo trường hợp

Một cặp vợ chồng đến khám vì vô sinh 1- 16 năm. Người vợ 35 tuổi có vòng kinh đều, xét nghiệm nội tiết và siêu âm phụ khoa bình thường. Chồng 39 tuổi kiểm tra tinh dịch đồ có kết quả: Mật độ: 43 * 10⁶, Di động: 46 - 14 - 40%, Tỷ lệ sống: 65%, Hình dạng bình thường: 0% Nhận xét: Tinh trùng bất thường đầu (99% tinh trùng đầu tròn, nhỏ, ít acrosome). Bệnh nhân được tư vấn điều trị TTON, sử dụng phác đồ Antagonist.

Bảng 1. Quá trình điều trị lần 1 (5/4/2012)

Liệu trình điều trị		Nội tiết ngày trigger	
Liều khởi đầu	200UI	E2	3593 pg/ml
Số ngày kích thích	10 ngày	LH	2,95mIU/ml
Tổng liều	2000UI	P4	1,4 ng/ml

Bệnh nhân được trigger bằng GnRH agonist (Diphereline 0,2mg). Chọc hút sau 36 giờ được 19 trứng, có 15 trứng trưởng thành được thực hiện ICSI.

Bảng 2. Kết quả điều trị lần 1

Thụ tinh	Kết quả ICSI 15 noãn MII		
	Thành phôi		
07 (46.66%)	Phôi loại 1	Phôi loại 2	Phôi loại 3
	0%	02 (28.57%)	05 (71.43%)

Bệnh nhân được tư vấn chuyển 5 phôi (2 loại 2 và 3 loại 3) và hủy 2 phôi loại 3. Được hỗ trợ hoàng thể với progesterone 50mg tiêm bắp + progesterone 800mg đặt âm đạo + estradiol 6mg/ ngày. Thử Beta hCG sau 14 ngày chuyển phôi được 214,9 mIU/ml.

Siêu âm sau 3 tuần thử thai: 01 thai.

Diễn tiến thai kỳ: Một thai chết lưu 8 tuần.

Bảng 3. Quá trình điều trị lần 2 (10/2012)

Liệu trình điều trị		Nội tiết ngày trigger	
Liều khởi đầu	200UI	E2	2972pg/ml
Số ngày kích thích	10 ngày	LH	4,03
Tổng liều	2000UI	P4	Không làm

Bệnh nhân được trigger bằng hCG (Ovitrelle 250 μ g). Chọc hút sau 36 giờ được 16 trứng, có 16 trứng trưởng thành được thực hiện ICSI và có hỗ trợ hoạt hóa trứng.

Bảng 4. Kết quả điều trị lần 2

Thụ tinh	Kết quả ICSI 16 noãn MII		
	Thành phôi (91,66%)		
12 (75%)	Phôi loại 1	Phôi loại 2	Phôi loại 3
	04 (36,36%)	04 (36,36%)	03 (27,28%)

Bệnh nhân được tư vấn chuyển 4 phôi (2 loại 1 và 2 loại 2), trữ 03 phôi và hủy 4 phôi (1 loại 2 và 3 loại 3). Được hỗ trợ hoàng thể với progesterone 800mg đặt âm đạo + estradiol 4mg/ngày. Thử Beta hCG sau 14 ngày chuyển phôi được 147,5 mIU/ml.

Siêu âm sau 3 tuần thử thai: 1 thai.

Diễn tiến thai kỳ: Bình thường. Bệnh nhân được mổ lấy thai vì thiếu ối ngày 06/06/2013, ở tuổi thai 36 tuần. Bé Trai 2500g, IA 8/1' - 9/5'. Đến ngày 22/9/2014 bé được 15 tháng cân nặng 9,6 kg và phát triển bình thường.

3. Bàn luận

Chẩn đoán globozoospermia đơn giản chỉ bằng xét nghiệm tinh dịch đồ. Do đó, các nhân viên phòng xét nghiệm nam khoa cần được đào tạo bài bản và kiểm tra tinh trùng cần chi tiết và cẩn trọng để tránh bỏ sót đưa đến chỉ định điều trị không hợp lý. Nguyên nhân của tình trạng này vẫn chưa được biết rõ, đánh giá cấp độ tế bào cho thấy tỷ lệ lệch bội tăng trong một số trường hợp, phần lớn ở nhiễm sắc thể dạng que (13,14,15, 18 và 21) và nhiễm sắc thể giới tính nhưng những phát hiện này cũng tương tự những trường hợp vô sinh nam khác⁽¹⁶⁾.

Thiếu acrosome làm tinh trùng thất bại trong việc thâm nhập vào bào tương noãn trong quá trình thụ tinh được khắc phục bằng ICSI. Nhưng tỷ lệ thụ tinh vẫn còn thấp, dao động từ 0 đến 100%. Do thuật ngữ globozoospermia bao gồm cả 2 loại thiếu hoàn toàn acrosome hoặc sự hiện diện một phần của acrosome (acrosome dị dạng), nên có sự phân loại rõ ràng trong các nghiên cứu về globozoospermia. Vì lý do đó, chúng ta khó khăn trong phân tích tổng thể các trường hợp globozoospermia trong hơn 4 thập kỷ qua⁽⁶⁾. Điều này cũng thể hiện ở sự không thống nhất ở một số báo cáo về việc bổ sung canxi ionophore trong hoạt hóa trứng^(7,24). Mới đây, một nghiên cứu về hiệu quả của hoạt hóa trứng của 34 trường hợp globozoospermia có hoặc không bất thường gen DPY19L2 cho thấy có hiệu quả. Tỷ lệ thụ tinh ở nhóm bất thường gen DPY19L2 có hoạt hóa noãn là 64,4% so với 31,3%. Còn ở nhóm không bất thường gen tỷ lệ thụ tinh nhóm có hoạt hóa noãn là 72,1% so với 10,6%. Điều này được giải thích vì tinh trùng globozoospermia thiếu hoặc không có protein PLC ζ , là một yếu tố chính kích thích hoạt hóa noãn tạo điều kiện cho thụ tinh xảy ra^(13,23). Trường hợp của chúng tôi tỷ lệ thụ tinh được cải thiện đáng kể sau khi được hoạt hóa trứng (lần 1 không hoạt hóa trứng tỷ lệ thụ tinh 46,66%, lần 2 có hoạt hóa trứng tỷ lệ thụ tinh 75%). Phương pháp hoạt hóa trứng cũng được chứng minh có hiệu quả trên các trường hợp tinh trùng bất thường nặng (OAT)⁽¹⁹⁾.

Cho đến nay, đột biến ở 2 gen DPY19L2, SPATA16 đã được xác định liên quan đến bất thường tinh trùng nặng, cụ thể là globozoospermia^(2,8). Với bất thường ở gen SPATA16 chưa có một báo cáo nào công bố có thai thành công sau thực hiện ICSI. Tuy nhiên, những bệnh nhân mất đoạn gen DPY19L2 đã được báo cáo có con bình thường^(11,13). Mặc dù nguyên nhân có liên quan đến các yếu tố gen trên, với những thông tin có được về globozoospermia từ những ca đầu tiên của Schirren cho đến nay, không thấy tăng tỷ lệ sảy thai, thai chết lưu hoặc bất thường do lệch bội nhiễm sắc thể của thai con của những người bị tình trạng này dù số ca còn ít 99 ca⁽⁶⁾.

Thụ tinh trong ống nghiệm là cách điều trị duy nhất đối với các trường hợp globozoospermia. Có thể điều trị nhiều chu kỳ nếu kết quả thất bại, nhưng cần tư vấn kỹ các khả năng xảy ra cho bệnh nhân. Cho đến nay chưa có một yếu tố dự báo xác định khả năng thành công của các trường hợp globozoospermia.

4. Kết luận

Trường hợp có thai thành công đầu tiên bằng kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn với mẫu tinh trùng globozoospermia ở IVFAS, đã tạo ra hy

vọng cho những trường hợp globozoospermia. Với mẫu tinh trùng globozoospermia, để gia tăng tỉ lệ thụ tinh, sự phát triển của phôi, cũng như khả năng có em bé nên thực hiện bằng các kỹ thuật sau:

- ICSI kết hợp với hỗ trợ hoạt hóa noãn
- IMSI (intracytoplasma morphologically selected sperm injection).
- IMSI kết hợp với hoạt hóa noãn.

Tài liệu tham khảo

1. Alvarez Sedo' C, Rawe VY, Chemes HE. Acrosomal biogenesis in human globozoospermia: immunocytochemical, ultrastructural and proteomic studies. Hum Reprod 2012;7:1912–1921.
2. Anika H. D. M. Dam,* Isabelle Koscinski,* Jan A. M. Kremer, Céline Moutou, Anne-Sophie Jaeger, Astrid R. Oudakker, Herman Tournaye, Nicolas Charlet, Clotilde Lagier-Tourenne, Hans van Bokhoven, and Stéphane Viville. Homozygous Mutation in SPATA16 Is Associated with Male Infertility in Human Globozoospermia. Am J Hum Genet. 2007 October; 81(4): 813–820.
3. Banker MR, Patel PM, Joshi BV, Shah PB, Goyal R. Successful pregnancies and a live birth after intracytoplasmic sperm injection in globozoospermia. J Hum Reprod Sci 2009;2:81–82.
4. Bechoua S, Chiron A, Delclevé-Paulhac S, Sagot P, Jimenez C. Fertilisation and pregnancy outcome after ICSI in globozoospermic patients without assisted oocyte activation. Andrologia 2009;1:55–58.
5. Coetzee K, Windt ML, Menkveld R, Kruger TF, Kitshoff M. An intracytoplasmic sperm injection pregnancy with a globozoospermic male. J Assist Reprod Genet 2001;5:311–313.
6. Dam AH, Feenstra I, Westphal JR, Ramos L, van Golde RJ, Kremer JA. Globozoospermia revisited. Hum Reprod Update. 2007;13:63–75.
7. Dirican EK, Isik A, Vicdan K, Sozen E, Suludere Z. Clinical pregnancies and livebirths achieved by intracytoplasmic injection of round headed acrosomeless spermatozoa with and without oocyte activation in familial globozoospermia: case report. Asian Journal of Andrology. 2008;10:332–336.
8. Elinati E, Kuentz P, Redin C, Jaber S, Vanden Meerschaut F, Makarian J, Koscinski I, Nasr-Esfahani MH, Demiroglu A, Gurgan T, Louanjli N, Iqbal N, Bisharah M, Pigeon FC, Gourabi H, De Briel D, Brugnon F, Gitlin SA, Grillo JM, Ghaedi K, Deemeh MR, Tanhaei S, Modarres P, Heindryckx B, Benkhalifa M, Nikiforaki D, Oehninger SC, De Sutter P, Muller J, Viville S. Globozoospermia is mainly due to DPY19L2 deletion via non-allelic homologous recombination involving two recombination hotspots. Hum Mol Genet. 2012 Aug 15;21(16):3695–702.
9. Heytens E, Parrington J, Coward K, Young C, Lambrecht S, Yoon SY, Fissore RA, Hamer R, Deane CM, Ruas M et al. Reduced amounts and abnormal forms of phospholipase C zeta (PLCzeta) in spermatozoa from infertile men. Hum Reprod 2009;10:2417–2428.
10. Holstein AF, Schirren CG, Schirren C, Mauss J. Round headed spermatozoa: a cause of male infertility. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1973;98:61–62.
11. Isabelle Koscinski, Elias Elnati, Camille Fossard, Claire Redin, Jean Muller, Juan Velez de la Calle, Françoise Schmitt, Mariem Ben Khelifa, Pierre Ray, Zaid Kilani, Christopher L.R. Barratt, and Stéphane Viville. DPY19L2 Deletion as a Major Cause of Globozoospermia. Am J Hum Genet. 2011 March 11; 88(3): 344–350.
12. Kilani Z, Ismail R, Ghunaim S, Mohamed H, Hughes D, Brewis I, Barratt CL. Evaluation and treatment of familial globozoospermia in five brothers. Fertil Steril 2004;5:1436–1439.
13. Kuentz P, Vanden Meerschaut, E. Elnati, M.H. Nasr-Esfahani, T. Gurgan, N. Iqbal, F. Carre'-Pigeon, F. Brugnon, S.A. Gitlin, J. Velez de la Calle, Z. Kilani, P. De Sutter, and S. Viville. Assisted oocyte activation overcomes fertilization failure in globozoospermic patients regardless of the DPY19L2 status. Human Reproduction, Vol.28, No.4 pp. 1054–1061, 2013
14. Lalonde L, Langlais J, Antaki P, Chapdelaine A, Roberts KD, Bleau G. Male infertility associated with roundheaded acrosomeless spermatozoa. Fertil Steril. 1988;49:316–32.
15. Liu J, Nagy Z, Joris H, Tournaye H, Devroey P, Van Steirteghem A. Successful fertilization and establishment of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection in patients with globozoospermia. Human Reproduction. 1995;10:626–629.
16. Machev N, Gosset P, Viville S. Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: Teratozoospermia. Cytogenet Genome Res. 2005;111:352–7.
17. Manish R Banker, Pravin M Patel, Bharat V Joshi, Preeti B Shah, and Rakhi Goyal. Successful pregnancies and a live birth after intracytoplasmic sperm injection in globozoospermia
18. Meyhöfer W. Beitrag zur cytophotometrischen beurtelung pathologisch veränderter samenzellen unter besonderer berücksichtigung der reuspermatozoen nach Feulgen- end fast greenfarbung. [Contribution to the cytophotometric evaluation of pathologically changed spermatozoa with special reference to round-shaped spermatozoa following Feulgen and fast green staining] Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1965;39:174–182.
19. Nguyễn Thị Thu Lan, Mai Công Minh Tâm, Trương Thị Thanh Bình, Huỳnh Gia Bảo, Hà Thanh Quế, Phạm Thanh Xuân, Hồ Mạnh Tường. Hoạt hóa noãn bằng calcium ionophore sau tiêm tinh trùng vào bào tương noãn. Thời sự y học 11/2011. Số 66.
20. Oko R, Sutovsky P. Biogenesis of sperm perinuclear theca and its role in sperm functional competence and fertilization. J Reprod Immunol 2009; 1–2:2–7.
21. Schirren CG, Holstein AF, Schirren C. Über die Morphogenese rund-kopfiger Spermatozoen des menschen. Andrologia. 1971;3:117–25.
22. Sermondade N., E.Hafhouf, C. Dupont1, S. Bechoua, C. Palacios, F. Eustache, C. Poncelet4, B. Benzacken, R. Le'vy, and C. Sifer (2011). Successful childbirth after intracytoplasmic morphologically selected sperm injection without assisted oocyte activation in a patient with globozoospermia. Hum Reprod, vol.26, No.11. 2011. pp: 2944 –2949.
23. SL Taylor, SY Yoon, MS Morshedi, DR Lacey, T Jellerette, RA Fissore, and S Oehninger. Complete globozoospermia associated with PLCζ deficiency treated with calcium ionophore and ICSI results in pregnancy
24. Tejera A, Mollá M, Muriel L, Remohí J, Pellicer A, De Pablo JL. Successful pregnancy and childbirth after intracytoplasmic sperm injection with calcium ionophore oocyte activation in a globozoospermic patient. Fertility and Sterility. 2008;90:1202.
25. WHO (2010). Laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth edition, New York: Cambridge University Press.