

**ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ KẾT QUẢ
VI PHẪU THUẬT THU TINH TRÙNG TỪ TINH HOÀN
Ở BỆNH NHÂN KLINEFELTER VÔ TINH KHÔNG KHẢM**

Trịnh Thế Sơn^{1}, Đoàn Thị Hằng¹, Phạm Đức Minh¹
Trương Văn Phi², Đinh Hữu Việt³*

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát các chỉ tiêu lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân (BN) Klinefelter vô tinh không khảm, đồng thời đánh giá hiệu quả thu tinh trùng bằng phương pháp vi phẫu thuật thu tinh trùng từ tinh hoàn (micro-TESE). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả trên 67 BN Klinefelter vô tinh (47,XXY thuần) điều trị tại 3 cơ sở hỗ trợ sinh sản từ tháng 5/2023 - 5/2025. Các thông số lâm sàng, nội tiết, thể tích tinh hoàn, mô bệnh học và kết quả micro-TESE được thu thập và phân tích bằng thống kê mô tả. **Kết quả:** Tuổi trung bình là $34,1 \pm 4,5$; thời gian vô sinh trung bình là $5,0 \pm 4,4$ năm; BMI là $23,1 \pm 2,6$ kg/m². FSH và LH trung bình lần lượt là $37,2 \pm 18,9$ mIU/mL và $23,2 \pm 8,2$ mIU/mL; Testosterone là $7,0 \pm 5,1$ ng/mL. Thể tích tinh hoàn bên trái và bên phải lần lượt là $1,59 \pm 0,74$ và $1,62 \pm 0,69$ mL. Mô bệnh học ghi nhận “chỉ tế bào Sertoli” chiếm 46,3%. micro-TESE thu tinh trùng thành công ở 14/67 BN (21%). **Kết luận:** Hội chứng chỉ có tế bào Sertoli là mô bệnh học điển hình của BN Klinefelter được điều trị trong nghiên cứu. Tỷ lệ thu tinh trùng đạt 21% cho thấy kỹ thuật này mang lại cơ hội làm cha sinh học và nên được chỉ định sớm, đồng thời khẳng định tính hiệu quả của micro-TESE trong điều trị BN nam vô tinh không khảm do tắc mắc hội chứng Klinefelter (Klinefelter syndrome - KS).

Từ khoá: Klinefelter; micro-TESE; Vô tinh.

¹Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y

²Trung tâm IVF, Bệnh viện Đa khoa Hà Nội

³Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Trịnh Thế Sơn (trinhtheson@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 06/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 18/6/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i6.1333>

TESTICULAR HISTOPATHOLOGY CHARACTERISTICS AND RESULTS OF TESTICULAR SPERM EXTRACTION IN AZOOSPERMIC PATIENTS WITH NON-MOSAIC KLINEFELTER SYNDROME

Abstract

Objectives: To describe clinical and paraclinical characteristics of azoospermic Klinefelter syndrome (KS) patients and evaluate the ability to retrieve sperm using the micro-TESE in azoospermic KS patients. **Methods:** A prospective, descriptive study was conducted on 67 azoospermic KS patients (47, pure XXY) treated at 3 assisted reproductive facilities from 5/2023 - 5/2025. Clinical, endocrine, testicular volume, histopathological parameters, and micro-TESE results were collected and analyzed using descriptive statistics. **Results:** The mean age was 34.1 ± 4.5 years; infertility duration was 5.0 ± 4.4 years; BMI was 23.1 ± 2.6 kg/m². The average FSH and LH were 37.2 ± 18.9 mIU/mL and 23.2 ± 8.2 mIU/mL, respectively; Testosterone was 7.0 ± 5.1 ng/mL. Left and right testicular volumes were 1.59 ± 0.74 and 1.62 ± 0.69 mL, respectively. Histopathology showed that “only Sertoli cells” accounted for 46.3%. Micro-TESE successfully collected sperm in 14/67 patients (21%). **Conclusion:** Azoospermic KS patients in Vietnam have the main histopathological feature of “Only Sertoli cell” syndrome. The success rate of sperm retrieval by micro-TESE is 21% showing that this technique provides the opportunity for biological fatherhood and should be indicated early, as well as confirming the effectiveness of micro-TESE in treating non-obstructive azoospermic patients with Klinefelter syndrome.

Keywords: Klinefelter; micro-TESE; Azoospermia.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vô sinh là vấn đề sức khỏe toàn cầu, ước tính có khoảng 17,5% dân số trưởng thành, tương đương khoảng 1/6 người trên thế giới gặp phải tình trạng vô sinh trong cuộc đời [1]. Nam giới là nguyên nhân chính trong khoảng 20 - 30% các trường hợp vô sinh và đóng góp tới gần 50% tổng số trường hợp vô sinh trên toàn cầu [2]. Tỷ lệ vô sinh

ở nam giới dao động từ 2,5 - 12%, tùy theo vùng địa lý và điều kiện kinh tế - xã hội. Các yếu tố như lối sống hiện đại, ô nhiễm môi trường, sử dụng thuốc lá và rượu bia đã được chứng minh là làm giảm chất lượng tinh trùng và tăng nguy cơ vô sinh nam. Mặc dù vậy, nghiên cứu về nguyên nhân và phương pháp điều trị vô sinh nam vẫn còn nhiều hạn chế, đặc biệt là ở các quốc gia đang phát triển.

Một trong những nguyên nhân vô sinh nam về mặt di truyền phổ biến nhất cho đến nay được ghi nhận trong y văn là KS [3]. Đây là rối loạn nhiễm sắc thể phổ biến nhất ở nam giới, với tỷ lệ mắc bệnh từ 1:600 - 1:1000 nam giới. KS xảy ra do sự xuất hiện của một nhiễm sắc thể X dư thừa (bộ nhiễm sắc thể phổ biến là 47,XXY), dẫn đến suy giảm chức năng tinh hoàn, giảm sản xuất testosterone và azoospermia (không có tinh trùng). Bên cạnh ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, KS còn liên quan đến nhiều vấn đề sức khỏe khác như suy sinh dục, loãng xương, bệnh lý tim mạch và rối loạn chuyển hoá. Tuy nhiên, việc chẩn đoán KS thường bị bỏ qua cho đến khi BN trưởng thành và gặp vấn đề về sinh sản khi kết hôn.

Tại Việt Nam, nghiên cứu về KS còn rất hạn chế. Nghiên cứu sâu hơn về KS không chỉ giúp cải thiện khả năng chẩn đoán và điều trị mà còn góp phần nâng cao nhận thức cộng đồng về sức khỏe sinh sản nam giới. Do đó, đề tài được thực hiện với hai mục tiêu:

Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở BN Klinefelter vô tinh;

Đánh giá khả năng thu tinh trùng ở BN Klinefelter vô tinh bằng phương pháp micro-TESE.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 67 BN mắc KS vô tinh đến khám và điều trị hỗ trợ sinh sản tại Viện

Mô phôi lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y; Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội và Trung tâm IVF, Bệnh viện Đa khoa Hà Nội từ tháng 5/2023 - 5/2025.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN nam vô tinh được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO, 2021) có kết quả nhiễm sắc thể đồ 47,XXY.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN đang có bệnh cấp tính, đang điều trị nội tiết, thuốc,... ảnh hưởng quá trình sinh tinh; BN đang mắc các bệnh lây nhiễm qua đường tình dục, BN suy sinh dục thứ phát.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiến cứu, mô tả.

* *Các bước tiến hành nghiên cứu:*

- Quy trình kỹ thuật micro-TESE: Mô tinh hoàn được bóc lộ bằng dao vi phẫu, lưu ý tránh mạch máu hoặc các vết mổ trước đó nếu có, với chiều dài từ 5 - 10mm. Tiếp theo, dùng kéo vi phẫu cắt cẩn thận các ống sinh tinh dưới kính vi phẫu thuật. Trong quá trình phẫu thuật, cầm máu bằng dao điện để quan sát ống sinh tinh rõ trong quá trình mổ. Ngoài ra, bơm rửa phẫu trường bằng nước muối sinh lý để nhìn rõ các mạch máu và các ống sinh tinh. Các ống sinh tinh được cắt là những ống có đường kính rộng hơn và màu đục hơn so với các ống còn lại. Mỗi mẫu được lấy khoảng 2mg.

- Quy trình kỹ thuật phân lập mô tinh hoàn: Mẫu mô tinh hoàn sau khi thu được chuyển vào ống chứa 2mL môi trường G-IVF có bổ sung Collagenase loại IA (Sigma) ở nồng độ 0,8 mg/mL và được ủ ở 37°C trong thời gian 2 giờ để thực hiện quá trình tiêu mô. Trong quá trình ủ, lắc nhẹ ống sau mỗi 10 - 15 phút nhằm tăng hiệu quả ly giải. Sau đó, thêm 5mL môi trường G-IVF vào, trộn đều và ly tâm ở 2.000 vòng/phút trong ít nhất 10 phút. Dịch nổi phía trên được hút bỏ, giữ lại khoảng 0,5mL cặn, lắc đều và soi tìm tinh trùng dưới kính hiển vi với vật kính 10x và 40x. Khi phát hiện có tinh trùng, tiến hành đánh giá mật độ, khả năng di động, tỷ lệ sống chết bằng nhuộm màu và hình thái tinh trùng. Quy trình kỹ thuật nhuộm mô tinh hoàn bao gồm:

Mẫu mô được cắt thành các mảnh nhỏ kích thước khoảng 3 x 3 x 3mm, lau sạch máu, sau đó cố định trong dung dịch Bouin trong vòng 12 giờ.

Mẫu tiếp tục được khử nước bằng cách ngâm 2 lần trong cồn tuyệt đối (100%), mỗi lần 90 phút, rồi chuyển sang xylen 2 lần, mỗi lần 90 phút.

Sau giai đoạn khử nước và làm trong, mẫu được tẩm và đúc trong paraffin ở 56°C trong khoảng 6 - 8 giờ, sau đó tiến hành đúc khuôn. Mẫu khối paraffin được cắt mỏng với độ dày 5µm bằng máy vi phẫu microtome; mỗi mẫu lấy 3 lát để gắn lên lam kính.

Các lát cắt được tẩy paraffin bằng xylen trong 20 phút, tiếp tục chuyển qua các bậc cồn giảm dần (100%, 90%, 80%, 70%), mỗi nồng độ thực hiện 2 lần, mỗi lần 10 phút, rồi rửa qua nước trong 2 phút.

Nhuộm nhân tế bào bằng hematoxylin 0,5% trong 30 - 35 phút, rửa qua nước, sau đó biệt hoá bằng dung dịch cồn 70% có chứa 0,25% HCl trong 1 - 2 phút, rửa sạch, trung hoà bằng dung dịch NaHCO₃ 2,5% trong 10 - 15 phút, rồi rửa lại bằng nước máy.

Tiếp theo, nhuộm bào tương bằng eosin 0,5% trong 2 - 3 phút, rửa sạch, làm mất nước bằng cách nhúng nhanh qua cồn 96% và 100% (10 - 30 giây mỗi loại). Mẫu được làm trong bằng xylen 2 phút và gắn lamén bằng keo nhựa Canada.

- Quy trình phân tích nhiễm sắc thể đồ:

Mẫu máu tĩnh mạch ngoại vi (2mL) được lấy trong điều kiện vô trùng, thao tác nhẹ nhàng nhằm hạn chế hiện tượng vỡ hồng cầu. Sau khi lấy, mẫu được chống đông bằng heparin lithium và bảo quản ở 4°C, đồng thời ghi đầy đủ thông tin BN và thời gian lấy trên ống nghiệm.

Từ 0,5mL máu toàn phần, các tế bào bạch cầu được nuôi cấy trong 5mL môi trường PB-MAX™ Karyotyping Medium (Gibco) có bổ sung huyết thanh thai bê (FBS) và chất kích thích phân bào (PHA), trong điều kiện 37°C, 5% CO₂ trong 72 giờ. Sau đó, tiến hành làm tiêu bản và nhuộm bằng G để quan sát nhiễm sắc thể. Các hình ảnh tiêu bản được ghi nhận dưới kính hiển vi vật

kính đầu x100 và phân tích bằng phần mềm chuyên dụng SmartType (UK).

* *Xử lý số liệu:* Bảng phần mềm SPSS 25.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Viện Mô phôi Lâm sàng

Quân đội, Học viện Quân y; Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội và Trung tâm IVF, Bệnh viện Đa khoa Hà Nội. Số liệu được 3 đơn vị trên cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm về tuổi, thời gian vô sinh và BMI của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, thời gian vô sinh và BMI của đối tượng nghiên cứu.

Chỉ tiêu	Trung bình	Min - Max
Tuổi (năm)	34,1 ± 4,5	24 - 48
Thời gian vô sinh (năm)	5,0 ± 4,4	1 - 20
BMI (kg/m ²)	23,1 ± 2,6	15,78 - 29,76

Tuổi trung bình của các BN trong nghiên cứu là 34,1 ± 4,5, với BN nhỏ nhất là 24 tuổi và lớn nhất là 48 tuổi. Thời gian vô sinh trung bình là 5,0 ± 4,4 năm, trong đó thời gian từ khi vô sinh đến khi điều trị dao động từ 1 - 20 năm. Chỉ số khối cơ thể (BMI) trung bình của nhóm BN là 23,1 ± 2,6; thấp nhất là 15,78 và cao nhất là 29,76.

2. Đặc điểm chỉ số nội tiết và thể tích tinh hoàn của đối tượng nghiên cứu

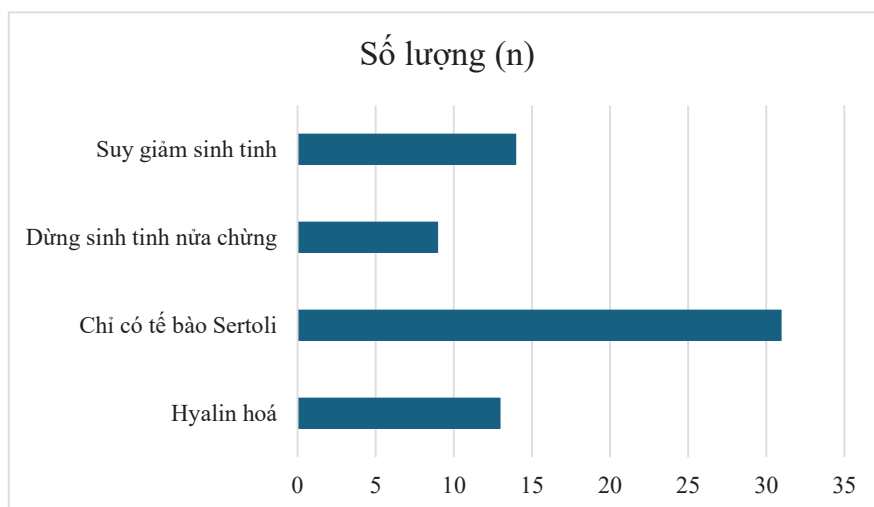
Bảng 2. Nồng độ nội tiết và thể tích tinh hoàn của đối tượng nghiên cứu.

Chỉ tiêu	Trung bình	Min - Max	95%CI
FSH (mUI/mL)	37,2 ± 18,9	17,22 - 119,0	32,56 - 41,76
LH (mUI/mL)	23,2 ± 8,2	8,52 - 51,43	21,23 - 25,22
Testosterone (ng/mL)	7,0 ± 5,1	0,14 - 18,28	5,77 - 8,24
Thể tích TH trái (mL)	1,59 ± 0,74	0,5 - 4,5	1,40 - 1,77
Thể tích TH phải (mL)	1,62 ± 0,69	0,6 - 4,3	1,45 - 1,79

(TH: Tinh hoàn)

Nồng độ FSH, LH và Testosterone trung bình lần lượt là 37,2 ± 18,9 mIU/mL, 23,2 ± 8,2 mIU/mL và 7,0 ± 5,1 ng/mL. Thể tích tinh hoàn trung bình bên trái, bên phải lần lượt là 1,59 ± 0,74mL và 1,62 ± 0,69mL.

3. Đặc điểm mô bệnh học của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 1. Đặc điểm mô bệnh học của đối tượng nghiên cứu.

Gần một nửa kết quả mô bệnh học là hội chứng chỉ có tế bào Sertoli ($n = 31$), chiếm 46,3%. Tiếp theo là loại mô bệnh học suy giảm sinh tinh, xơ hoá và thoái hoá hyalin với số lượng lần lượt là 14 và 13 ca. Dừng sinh tinh nửa chừng là mô bệnh học chiếm số lượng ít nhất ($n = 9$; 13,4%).

4. Kết quả thu tinh trùng



Biểu đồ 2. Tỷ lệ thu tinh trùng.

Có 14/76 BN thu được tinh trùng khi tiến hành vi phẫu thuật thu tinh trùng từ tinh hoàn, tương đương 21%.

BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 34,1, cao hơn đáng kể so với kết quả là 32,9 tuổi trong nghiên cứu của Deebel và CS trên 79 BN Klinefelter [4]. Độ tuổi khi thực hiện thủ thuật thu tinh trùng cũng là một trong những tiêu chuẩn ảnh hưởng đến khả năng thu tinh trùng [5]. Về kết quả nội tiết của đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ nồng độ FSH/LH tăng cao kèm nồng độ Testosterone giảm tái khẳng định tình trạng suy sinh dục nguyên phát đặc trưng của KS do tác giả Lanfranco và CS mô tả [6]. Thể tích tinh hoàn trung bình hai bên khoảng 1,5mL, thấp hơn rõ rệt so với thể tích tinh hoàn ở nam giới bình thường (12 - 30mL) và phù hợp ngưỡng 1 - 3mL thường ghi nhận ở BN mắc KS [7].

Mô bệnh học cho đến nay đã được khẳng định là tiêu chuẩn vàng để xác định khả năng thu tinh trùng ở nhóm BN vô tinh không khảm do tác nói chung và KS nói riêng. Trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 31 ca mô bệnh học là hội chứng chỉ có tế bào Sertoli. Tuổi cao và kết quả phân tích mô bệnh học phần nào lý giải tỷ lệ thu tinh trùng của chúng tôi thấp hơn đáng kể so với các nghiên cứu trước đó. Cụ thể, trong 67 BN được thực hiện kỹ thuật micro-TESE, có 14 ca (21%) tìm thấy tinh trùng. Kết quả này thấp hơn mức 40 - 60% được báo cáo trong bài báo tổng quan gần đây của Rosalia và CS [8]. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể do toàn bộ BN của

chúng tôi có bộ nhiễm sắc thể là 47,XXY thuần, thường có tỷ lệ thu tinh trùng thấp hơn dạng khảm.

KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy BN Klinefelter của chúng tôi biểu hiện rõ hình thái suy sinh dục nguyên phát với tinh hoàn teo nhỏ, nồng độ FSH, LH tăng cao và mô bệnh học chiếm ưu thế là hội chứng chỉ tế bào Sertoli, hoàn toàn tương đồng với các báo cáo gần đây. Khả năng thu tinh trùng trên nhóm BN này bằng phương pháp micro-TESE là 21%. Mặc dù quá trình thoái hoá ống sinh tinh lan toả đã được khẳng định về mô học, sự hiện diện của các ổ sinh tinh khu trú vẫn là cơ hội thu tinh trùng, củng cố vai trò của vi phẫu dưới kính hiển vi. Do đó, micro-TESE cần được xem là lựa chọn tiêu chuẩn cho BN Klinefelter mong muốn có con sinh học, kể cả khi nồng độ FSH rất cao hoặc tinh hoàn rất nhỏ. Việc tư vấn và can thiệp sớm, đặc biệt < 35 tuổi, có tiềm năng nâng cao khả năng thu tinh trùng. Những phát hiện này nhấn mạnh tầm quan trọng của chiến lược sàng lọc sớm và tiếp cận điều trị cá thể hoá nhằm tối ưu hoá kết cục sinh sản ở KS.

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội; Trung tâm IVF, Bệnh viện Đa khoa Hà Nội; Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội và các BN đã hợp tác với chúng tôi để thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 1 in 6 people globally affected by infertility: WHO. Accessed: Apr. 17, 2025. [Online]. Available: <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>.
2. SW Leslie, TL Soon-Sutton, and MA Khan. Male infertility. in *StatPearls* [Internet], StatPearls Publishing, 2024. Accessed: Apr. 17, 2025. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562258/>
3. AJ Hamada, SC Esteves, and A Agarwal. A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia. *Clinics*. Feb 2013; 68(1):39-60. DOI: 10.6061/clinics/2013(Sup01)06.
4. NA Deebel, et al. Morphometric and immunohistochemical analysis as a method to identify undifferentiated spermatogonial cells in adult subjects with Klinefelter syndrome: A cohort study. *Fertil. Steril*. Nov 2022; 118(5):864-873. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.015.
5. C Kang, N Punjani, JA Kashanian, and PN Schlegel. Age, sperm retrieval, and testicular histology in Klinefelter syndrome. *J. Urol*. Jan 2024; 211(1):163-169. DOI: 10.1097/JU.0000000000003737.
6. F Lanfranco, A Kamischke, M Zitzmann, and E Nieschlag. Klinefelter's syndrome. *Lancet Lond. Engl*. Jul 2004; 364(9430):273-283. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16678-6.
7. Andrology: Male reproductive health and dysfunction. *SpringerLink*. Accessed: Apr 17, 2025. [Online]. Available: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-540-78355-8>.
8. R Sá, L Ferraz, A Barros, and M Sousa. The Klinefelter syndrome and testicular sperm retrieval outcomes. *Genes*. Mar 2023; 14(3):647. DOI: 10.3390/genes14030647.