

男性不孕患者的染色體異常

林永明

染色體異常可分為性染色體異常與體染色體異常。在一項來自 11 篇論文，包含 9766 位不孕症男性的分析研究顯示，染色體異常的機率為 5.8 % [1]。其中，性染色體異常佔 4.2 %，而體染色體異常佔 1.5 %。若比較另外 3 篇針對 94465 位新生兒男嬰染色體之分析，染色體異常的機率為 0.38 %，其中 131 位 (0.14 %) 為性染色體異常，232 位 (0.25 %) 為體染色體異常 [2]。而而另一項研究則顯示寡精蟲症患者及無精蟲症患者則分別有 5%及 10-15%是導因於染色體異常 [3,4]。所有接受 ICSI 治療的夫妻中，有 4.3%的男性患者有染色體異常 [5]。根據統計，無精蟲症患者大多屬於性染色體異常，其中以克林菲特氏症候群(Klinefelter's syndrome, KS) 47, XXY 最多。而寡精蟲患者則以體染色體異常為多，包括了染色體的易位(translocation)或翻轉(Inversion)。隨著造精功能異常的嚴重程度增加，染色體異常的可能性亦增加 [6]。因此，尋求體外受精/單一精蟲細胞質內注射 (IVF/ICSI) 以治療不孕症之造精功能障礙男性，都應該接受標準的染色體核型分析 (karyotype analysis)。

KS 在男性不孕症門診中極為常見，在一般男性中發生率約為 1/500(0.2%)，是最常見之性染色體異常 [7,8]。多了一個額外的染色體會導致男性荷爾蒙分泌及精蟲製造上的障礙，典型特徵包括了睪丸萎縮、無精蟲症及男性女乳症。外觀上可以是正常男性或表現出男性激素不足的特徵，包括了類似女性毛髮之分佈，體毛稀疏及因為骨垢板較慢閉合而有較長的四肢。在不孕症門診中，KS 患者的共同特徵是具有萎縮的睪丸與血清中代償性升高的 FSH 值，而男性荷爾蒙濃度則是呈現低下或偏低的正常值 (low-normal)。儘管男性荷爾蒙的濃度較低，其性慾一般正常，但是隨著年齡的增長，這些患者可能需要補充男性荷爾蒙。

KS 的患者中約 3-10%是屬於鑲嵌型(mosaicism)，即 46XY/47XXY，這類患者半數以上睪丸會有造精能力，而比較不會有生育上的困擾。而非鑲嵌型(non-mosaicism)則幾乎是無精蟲症，但是局部完整的造精功能也有可能在充滿纖維化的萎縮睪丸中發現。如果這些非鑲嵌型 KS 患者接受睪丸取精手術(testicular sperm extraction, TESE)，則約有 21-69%患者會睪丸取精成功 [9,10]。文獻上曾有醫師建議，若越早進行取精手術(年齡小於 35 歲)，則成功的從睪丸中取到精蟲的機會就愈高 [11]。Damani 醫師則進一步建議，KS 的男性應該在青春時期先進行睪丸取精手術，所取得的精蟲再予以冷凍保存。若患者男性荷爾蒙偏低，也應該在睪丸取精手術後，再予以男性荷爾蒙補充療法 [12]。

KS 患者所取出的精蟲，絕大部分染色體數目正常，即為 23X 或 23Y [13,14]。在 2004 年的一篇回顧性文章中分析了 non-mosaic KS 患者，睪丸取精成功後所生下的 39 位嬰兒，其中僅有一位染色體異常 47, XXY [15]。但是另一篇研究則顯示，這些 KS 患者受孕後的胚胎，性染色體異常及體染色體異常的比例分別為 13.2% 及 15.6%，顯著高於一般自然受孕者 [16]。這個結果也突顯出遺傳諮詢及胚胎著床前基因診斷(pre-implantation genetic diagnosis, PGD)的重要。

46, XX 男性在男性不孕症內診中較少見，在一般男性中發生率為 1/20000 [17]。百分之九十 46, XX 男性患者原因為父親 Y 染色體上的 SRY 基因易位到 X 染色體上或易位到體染色體上，後者較少發生的 [18]。其他百分之十“無 SRY 基因易位”的患者，其原因為在性腺發展過程中其他性腺決定基因的突變或表現異常，因而導致性腺發育成睪丸且分泌了男性荷爾蒙 [19]。男性荷爾蒙經由 5 α -還原酶(5 α -reductase)的作用轉變成雙氫睪固酮(dihydrotestosterone)，進一步促使陰莖、陰囊外生殖器的發育。由於 46, XX 男性並無 Y 染色體，缺乏 Y 染色體上重要的精蟲製造基因，所以睪丸內不會有造精功能，因此，這些患者並不需要接受睪丸切片或睪丸取精手術。

體染色體易位約佔不孕症男性比例的 2-3%。其中第 13、14 對染色體的 Robertsonian 易位最常被報告與精蟲品質不良有關(oligoasthenoteratozoospermia) [20]。文獻上約有超過 40 種的體染色體易位被報告與男性不孕症有關。患者如果是平衡性易位，則其基因表現型為正常。患者造成不孕症的原因，是因為減數分裂上的障礙而導致精蟲製造困難。患者可以表現出嚴重精蟲稀少或無精蟲症 [21]。

染色體倒位可分為臂間倒位(per-centric inversion)或臂內倒位(para-centric inversion)兩類型。同樣的，倒位後若沒有遺傳物質的缺失，則患者表現型為正常。但是患者可以表現出嚴重精蟲稀少或無精蟲症。該患者生殖細胞在減數分裂時，同源染色體配對發生問題，因而產生精蟲製造障礙。也可能在不正常的染色體配對過程中產生染色體不正常的配子。因此不管是體染色體的易位或倒位都有可能產生染色體異常的子代或先天性畸形，這也是孕婦習慣性流產的原因之一。由於體染色體易位或倒位的患者極可能產生染色體異常的精蟲，因此胚胎著床前基因診斷(pre-implantation genetic diagnosis, PGD)及羊膜穿刺術(amniocentesis)可預防因為精蟲不正常而導致流產或胎兒先天異常 [22]。

不孕症男性若表現出無精蟲症或嚴重精蟲稀少症，都應該在接受睪丸取精手術或試管嬰兒手術前接受染色體核型分析。檢查結果將有助於醫師及不孕症夫妻決定其生育決策，避免不必要的醫療行為及產生異常染色體的子代。

文獻

1. M.D. Johnson, Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening, *Fertil Steril* 1998;70:397-411.
2. E.V. van Assche, M. Bonduelle, H. Tournaye, H. Joris, G. Verheyen and P. Devroey et al., Cytogenetics of infertile men, *Hum Reprod* 1996;11:1-24.
3. Vincent MC, Daudin M, De MP, Massat G, Mieusset R, Pontonnier F, Calvas P, Bujan L, Bourrouillout G. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl*. 2002;23:18-22
4. Hargreave TB. Genetics and male infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2000;12:207-19.
5. Morel F, Douet-Guilbert N, Le Bris MJ, Amice V, Le Martelot MT, Roche S, Valeri A, Derrien V, Amice J, De Braekeleer M. Chromosomal abnormalities in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. A study of 370 couples and review of the literature. *Int J Androl*. 2004;27:178-82.
6. A.C. Chandley, Chromosomes. In: T.B. Hargreave, Editor, *Male Infertility*, Springer, London. 1994:149-164.
7. Barr ML. The natural history of Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril*. 1966 17(4):429-41.
8. Becker KL, Hoffman DL, Underdahl LO, Mason HL. Klinefelter's syndrome. Clinical and laboratory findings in 50 patients. *Arch Intern Med*. 1966;118(4):314-21.

9. Vernaëve V, Staessen C, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients? *Hum Reprod.* 2004;19(5):1135-9.
10. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6263-7.
11. Okada H, Goda K, Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I, Mio Y, Koshida M, Horie S. Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 2005;84(6):1662-4.
12. Damani MN, Mittal R, Oates RD. Testicular tissue extraction in a young male with 47,XXY Klinefelter's syndrome: potential strategy for preservation of fertility. *Fertil Steril.* 2001;76(5):1054-6.
13. Madgar I, Dor J, Weissenberg R, Raviv G, Menashe Y, Levron J. Prognostic value of the clinical and laboratory evaluation in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome who are receiving assisted reproductive therapy. *Fertil Steril.* 2002;77:1167-9.
14. Westlander G, Ekerhovd E, Granberg S, Hanson L, Hanson C, Bergh C. Testicular ultrasonography and extended chromosome analysis in men with nonmosaic Klinefelter syndrome: a prospective study of possible predictive factors for successful sperm recovery. *Fertil Steril.* 2001;75:1102-5.
15. Denschlag D, Tempfer C, Kunze M, Wolff G, Keck C. Assisted reproductive techniques in patients with Klinefelter syndrome: a critical review. *Fertil Steril.* 2004;82:775-9.
16. Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, Michiels A, Van Landuyt L, Devroey P, Liebaers I, Van Steirteghem A. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update.* 2003;9:319-30.

17. de la Chapelle A. Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Am J Hum Genet.* 1972 Jan;24(1):71-105.
18. Schiebel K, Winkelmann M, Mertz A, Xu X, Page DC, Weil D, Petit C, Rappold GA. Abnormal XY interchange between a novel isolated protein kinase gene, PRKY, and its homologue, PRKX, accounts for one third of all (Y+)XX males and (Y-)XY females. *Hum Mol Genet.* 1997;6(11):1985-9.
19. Rajender S, Rajani V, Gupta NJ, Chakravarty B, Singh L, Thangaraj K. SRY-negative 46,XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility. *Mol Hum Reprod.* 2006;12(5):341-6.
20. Johannisson R, Schwinger E, Wolff HH, vom Ende V, Lohrs U. The effect of 13;14 Robertsonian translocations on germ-cell differentiation in infertile males. *Cytogenet Cell Genet.* 1993;63:151-5.
21. Dohle GR, Halley DJ, Van Hemel JO, van den Ouwel AM, Pieters MH, Weber RF, Govaerts LC. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod.* 2002;17(1):13-6.
22. Otani T, Roche M, Mizuike M, Colls P, Escudero T, Munné S. Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with a history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies. *Reprod Biomed Online.* 2006;13(6):869-74.