

## Nghiên cứu đặc điểm karyotype của hội chứng Turner

Hà Thị Minh Thi, Đoàn Thị Duyên Anh

Bộ môn Di truyền y học, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

### Tóm tắt

**Đặt vấn đề:** Đề tài nhằm mục tiêu khảo sát đặc điểm karyotype và tuổi chẩn đoán của các bệnh nhân mắc hội chứng Turner. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 20 bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng Turner từ năm 2003 đến 2019, dựa vào các dấu hiệu lâm sàng điển hình và phân tích nhiễm sắc thể (NST) từ tế bào máu ngoại vi bằng lập karyotype với phương pháp nhuộm băng G. **Kết quả:** Thể 45,X thuần chiếm 50%. Thể khảm chiếm 45%, gồm 10% là khảm 45,X/46,XX; 5% khảm 45,X/47,XXX; 25% là khảm với một dòng có bất thường cấu trúc NST X, đặc biệt 5% khảm với dòng tế bào có chứa NST Y. Hội chứng Turner do mất một phần nhánh ngắn NST X chỉ chiếm 5%. 50% được chẩn đoán ở 13-18 tuổi, 20% được chẩn đoán ở tuổi từ 18 trở lên, chỉ có 15% được chẩn đoán sớm dưới 12 tháng tuổi, và 15% được chẩn đoán ở 1-12 tuổi. **Kết luận:** Đặc điểm karyotype của bệnh nhân hội chứng Turner rất đa dạng, phần lớn được chẩn đoán muộn, sau thời điểm “vàng” để sử dụng hormone liệu pháp.

**Từ khóa:** Hội chứng Turner, karyotype, phù bạch huyết, vô kinh nguyên phát

### Abstract

## Characterization of karyotype in Turner syndrome

Ha Thi Minh Thi, Doan Thi Duyen Anh

Dept. of Medical Genetic, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

**Background:** The current study aimed to survey the characterization of the karyotype and the age at diagnosis of patients with Turner syndrome. **Materials and method:** Twenty patients were diagnosed with Turner syndrome based on typical clinical features and chromosomal analysis of peripheral blood cells by G-band karyotyping from 2003 to 2019. **Results:** Standard 45,X accounted for 50% of Turner syndrome. Mosaic 45,X accounted for 45% including 45,X/46,XX (10%), 45,X/47,XXX (5%), mosaicism with structural abnormalities of X chromosome (25%), and mosaicism with materials of Y chromosome (5%). Turner syndrome caused by partial deletion of X short arm accounted for 5%. 50% of patients with Turner syndrome were diagnosed at the age of 13-18 years old; 20% of patients were diagnosed at the age of more than 18 years old. Only 15% of patients were early diagnosed at the age younger than 12 months; and 15% of patients were diagnosed at the age of 1-12 years old. **Conclusion:** Characterization of the karyotype of patients with Turner syndrome was diversified. Most patients were lately diagnosed and their optimal age for initiation of hormone treatment was overlooked.

**Keywords:** Turner syndrome, karyotype, lymphedema, primary amenorrhea

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Turner lần đầu tiên được mô tả như một hội chứng dị tật bẩm sinh ở nhóm bảy phụ nữ với các dấu chứng người thấp, không trưởng thành về giới tính, cổ màng và cong vẹo xương trụ vào năm 1938 bởi Henry Turner. Đây là hội chứng bất thường nhiễm sắc thể (NST) giới tính thường gặp nhất ở phụ nữ, với tần suất khoảng 1:2000-2500 trong số những trẻ gái sinh ra còn sống [1]. Tuy nhiên, những bệnh nhân có kiểu hình nhẹ có thể rất khó phát hiện, vì vậy tần suất của hội chứng Turner có thể cao hơn nữa.

Theo đồng thuận Cincinnati 2016, hội chứng Turner được chẩn đoán khi một người có kiểu hình nữ, karyotype có một NST X và mất hoàn toàn hoặc

một phần của NST giới tính thứ hai, đồng thời có một hoặc nhiều biểu hiện lâm sàng điển hình của hội chứng Turner [2]. Ngoại trừ dấu chứng người thấp dường như là một đặc điểm lâm sàng xuất hiện ở hầu hết bệnh nhân Turner, tất cả các dấu chứng lâm sàng khác là không hằng định. Các biểu hiện lâm sàng của hội chứng Turner tùy thuộc rất lớn vào đặc điểm karyotype. Bệnh nhân hội chứng Turner thuần 45,X thường có biểu hiện rõ các dị tật về ngoại hình hoặc một số cơ quan như tim bẩm sinh [3]. Trong khi đó, những người mắc hội chứng Turner dạng khảm thường có triệu chứng lâm sàng tùy thuộc vào tỷ lệ cũng như đặc điểm NST của các dòng khảm. Nếu khảm với dòng tế bào 46,XX hoặc khảm với dòng tế

bào mang NST X dạng đều hai nhánh dài i(X)(q10) thì thường có triệu chứng lâm sàng nhẹ nhàng, nếu khảm với dòng tế bào 46,XY hoặc có mang bất thường cấu trúc NST Y thì hầu hết có dấu hiệu nam hoá của cơ quan sinh dục ngoài và tăng nguy cơ ung thư vú cũng như tuyến sinh dục khác [4]. Hội chứng Turner có thể được chẩn đoán từ trước sinh nhờ siêu âm sàng lọc, hoặc chẩn đoán sớm ngay giai đoạn sơ sinh với một số đặc điểm điển hình như phù bạch huyết ở bàn tay và bàn chân, lớp da thừa sau gáy... Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp, bệnh nhân mắc hội chứng Turner có thể được chẩn đoán muộn ở tuổi thiếu niên, vị thành niên, hoặc thậm chí cho đến tuổi trưởng thành khi đi khám vì lùn, chậm dậy thì, vô kinh và vô sinh [3]. Chẩn đoán sớm đóng vai trò quan trọng trong việc lựa chọn chiến lược điều trị lý tưởng cho bệnh nhân mắc hội chứng Turner.

Đề tài này được thực hiện nhằm hai mục tiêu: *Khảo sát đặc điểm karyotype và tuổi chẩn đoán của các bệnh nhân mắc hội chứng Turner.*

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng Turner, có xét nghiệm karyotype tại bộ môn Di truyền Y học, trường Đại học Y Dược Huế từ năm 2003 đến 2019. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng Turner gồm các đặc điểm sau: [2]

- Có kiểu hình nữ.
- Có một hoặc nhiều đặc điểm lâm sàng điển hình của hội chứng Turner:
  - + *Thời kỳ sơ sinh*: phù bạch huyết ở mu bàn tay và bàn chân, cổ màng, loạn sản móng, vòm khẩu cái

cao và hẹp, ngắn xương bàn tay thứ tư.

- + *Thời kỳ thiếu nhi*: ngoài các dấu hiệu thời sơ sinh, còn có thể có chậm lớn không giải thích được nguyên nhân, khuyết tật tim trái, lác mắt, viêm tai giữa tái phát, khó khăn trong học tập (ví dụ môn Toán)...

- + *Thời kỳ vị thành niên và trưởng thành*: không phát triển ngực, vô kinh nguyên phát hoặc thứ phát, vô sinh...

- Kết quả karyotype có một NST X và mất hoàn toàn hoặc một phần của NST giới tính thứ hai.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu chùm bệnh. Có 20 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn bệnh.

Bệnh nhân được lập karyotype từ tế bào máu ngoại vi theo quy trình chuẩn tại bộ môn Di truyền Y học, trường Đại học Y Dược Huế. Quy trình tóm tắt như sau:

- Mỗi bệnh nhân được lấy 2 ml máu tĩnh mạch ngoại vi, chống đông bằng heparin, để lắng trong 30 phút, rồi làm giàu bạch cầu.

- Tế bào lympho máu ngoại vi được nuôi cấy trong môi trường Gibco PB-Max Karyotyping (Life Technologies Corporation). Sau 71 giờ ủ trong tủ ấm 37°C, thêm 30 µl colcemide (10 µg/ml), tiếp tục ủ thêm 1 giờ nữa rồi thu hoạch tế bào nuôi cấy.

- Làm tiêu bản và nhuộm băng G: xử lý bằng trypsin và nhuộm với thuốc nhuộm Wright.

- Xem tiêu bản dưới kính hiển vi, chụp hình các cụm kỳ giữa đạt tiêu chuẩn, rồi xếp bộ NST bằng phần mềm SmartType 3, mỗi bệnh nhân được đánh giá tối thiểu 50 cụm kỳ giữa.

- Karyotype được mô tả theo danh pháp ISCN 2016 (International System for Human Cytogenomic Nomenclature).

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

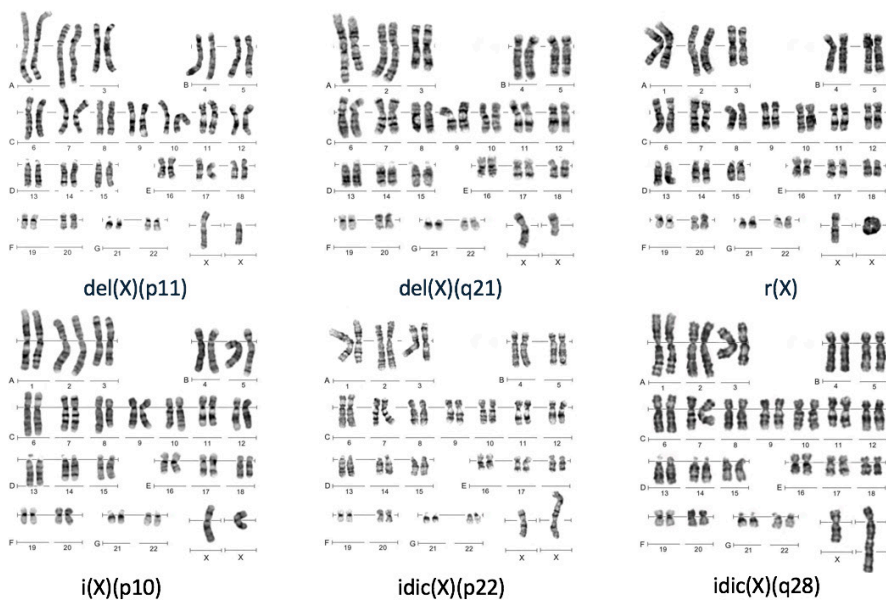
### 3.1. Đặc điểm karyotype của bệnh nhân mắc hội chứng Turner

**Bảng 1.** Phân loại bất thường nhiễm sắc thể của hội chứng Turner

Karyotype	Số ca	Tỷ lệ %
45,X thuần	10	50
45,X khảm với dòng tế bào nữ bình thường 45,X[13]/46,XX[37] 45,X[4]/46,XX[96]	2	10
45,X khảm với dòng tế bào bất thường số lượng NST X 45,X[5]/47,XXX[45]	1	5
45,X khảm với dòng tế bào bất thường cấu trúc NST X 45,X[89]/46,X,r(X)[11] 45,X[29]/46,X,del(X)(q21)[21] 45,X[72]/46,X,i(X)(p10)[33]/47,X,i(X)(p10),i(X)(p10)[1] 45,X[58]/46,X,idic(X)(p22)[41]/47,X,idic(X)(p22),idic(X)(p22)[1] 45,X[59]/46,X,idic(X)(q28)[28]	5	25

45,X khảm với dòng tế bào có NST Y 45,X[9]/46,XX[32]/46,XY[59]	1	5
Bất thường cấu trúc NST X thể thuần 46,X,del(X)(p11)	1	5
<b>Tổng</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

Đặc điểm karyotype của các bệnh nhân mắc hội chứng Turner hết sức đa dạng, chỉ một nửa số trường hợp có bộ NST thuần 45,X. Gần một nửa là thể khảm của dòng 45,X với một hoặc hai dòng tế bào bình thường, hoặc bất thường số lượng, bất thường cấu trúc NST X. Có 5% trường hợp là thể thuần mất đoạn nhánh gần NST X.



**Hình 1.** Các bất thường cấu trúc của nhiễm sắc thể X trong nhóm nghiên cứu (Ngoại trừ trường hợp del(X)(p11) ở thể thuần, còn các trường hợp khác đều khảm với dòng tế bào 45,X)

**3.2. Tuổi chẩn đoán của bệnh nhân hội chứng Turner**

**Bảng 2.** Phân bố tuổi chẩn đoán nhóm bệnh nhân hội chứng Turner được nghiên cứu

Nhóm tuổi	Dấu chứng gợi ý chẩn đoán	Số bệnh nhân (tỷ lệ %)
Dưới 12 tháng	Phù bạch mạch và/hoặc da thừa ở gáy	3 (15)
Từ 1 đến 12 tuổi	Chậm lớn, người thấp	3 (15)
Từ 13 đến 18 tuổi	Chậm dậy thì, người thấp	10 (50)
Trên 18 tuổi	Vô kinh nguyên phát/thứ phát, vô sinh	4 (20)

Phần lớn các bệnh nhân mắc hội chứng Turner được chẩn đoán sau 12 tuổi. Chỉ 15% được chẩn đoán sớm trước 1 tuổi.

**4. BÀN LUẬN**

**4.1. Đặc điểm karyotype của bệnh nhân mắc hội chứng Turner**

Hội chứng Turner là một bệnh lý di truyền ở nữ, xảy ra do bất thường NST giới tính X. Việc chẩn đoán xác định dựa vào karyotype có một NST X, kèm theo mất hoàn toàn hoặc một phần NST giới tính thứ hai.

Trong số 20 bệnh nhân mắc hội chứng Turner của nghiên cứu này (Bảng 1), karyotype 45,X thuần

chiếm 50%. Thể khảm chiếm 45%, gồm 10% là khảm với dòng tế bào 46,XX, 5% khảm với dòng tế bào có bất thường số lượng NST X (47,XXX), 25% là khảm với một dòng có bất thường cấu trúc NST X, đặc biệt 5% khảm với dòng tế bào có chứa NST Y. Hội chứng Turner do mất một phần nhánh gần NST X chỉ chiếm 5%. Nghiên cứu của Gravholt (2004) cho thấy karyotype 45,X thuần chiếm khoảng 47%; thể khảm chiếm 50%, trong đó gồm 17% khảm với

dòng tế bào 46,XX, 31% khảm với một dòng có bất thường NST X, 3% khảm với dòng tế bào có chứa NST Y [5]. Một nghiên cứu của Sybert (2004) cũng tìm thấy 45% bệnh nhân Turner có karyotype là 45,X thuần; thể khảm chiếm 38%, trong đó 13% khảm với dòng tế bào 46,XX, 3% khảm với dòng 47,XXX, 15% khảm với dòng bất thường cấu trúc NST X, 7% khảm với dòng tế bào có NST Y; bất thường cấu trúc NST X thuần là 9% [6]. Như vậy, sự phân bố các karyotype của bệnh nhân Turner trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các tác giả khác, có đặc điểm chung là hết sức đa dạng, trong đó 45,X thuần chiếm gần một nửa, thể khảm cũng chiếm xấp xỉ 40%.

Trong số những bệnh nhân mắc hội chứng Turner, ngoài những trường hợp kinh điển như có karyotype 45,X thuần hoặc khảm với dòng tế bào nữ bình thường 46,XX hoặc tế bào 47,XXX, nghiên cứu của chúng tôi còn phát hiện một số trường hợp khá đặc biệt. Có 5 bệnh nhân khảm 45,X với dòng tế bào bất thường cấu trúc NST X, trong đó có 1 trường hợp mất đoạn nhánh dài NST X del(X)(q21), 1 trường hợp NST X dạng vòng r(X), 1 trường hợp NST X đều hai nhánh ngắn i(X)(p10), 2 trường hợp NST X đều hai tâm là idic(X)(p22) và idic(X)(q28) (Hình 1). Trong số 20 bệnh nhân Turner của nghiên cứu này, 19 bệnh nhân đều có dòng tế bào 45,X, hoặc thể thuần hoặc thể khảm. Đặc biệt, có một trường hợp thuần mất đoạn nhánh ngắn nhiễm sắc thể X là 46,X,del(X)(p11). Đây là một bệnh nhân 32 tuổi, vô kinh nguyên phát, người thấp. Theo y văn, những bệnh nhân mất đoạn nhánh ngắn với điểm gãy p11 có các dấu chứng điển hình là thấp (chiều cao tuổi trưởng thành trung bình là 140 cm), vô kinh nguyên phát hoặc thứ phát (40%) [7]. Ngoài ra, trong nghiên cứu này có một bệnh nhân Turner thể khảm 45,X/46,XX/46,XY. Hiện nay, các bệnh nhân Turner có sự hiện diện vật chất di truyền của nhiễm sắc thể Y như trường hợp này được khuyến cáo nên cắt bỏ tuyến sinh dục, do tăng nguy cơ ung thư [2].

Do tính chất đa dạng của karyotype, kiểu hình của hội chứng Turner cũng có sự khác biệt rất lớn giữa các bệnh nhân khác nhau, gây khó khăn cho việc chẩn đoán sớm. Biểu hiện lâm sàng của hội chứng Turner phụ thuộc vào karyotype có mất hoàn toàn hay một phần của NST X, và tình trạng khảm với dòng tế bào bình thường hay bất thường, cũng như tỷ lệ của các tế bào 45,X so với các dòng tế bào khảm khác [5]. Việc khảo sát mối liên quan giữa karyotype và kiểu hình của hội chứng Turner là hết sức khó khăn, ngay cả những nghiên cứu lớn, do sự khác biệt về độ tuổi được chẩn đoán của bệnh nhân Turner, sự đa dạng về các dấu chứng lâm sàng, cũng

như tính đa dạng của các trạng thái khảm [2].

#### 4.2. Tuổi chẩn đoán nhóm bệnh nhân hội chứng Turner được nghiên cứu

Kết quả ở Bảng 2 cho thấy phần lớn các bệnh nhân được chẩn đoán ở lứa tuổi 13-18 tuổi do người thấp và chậm dậy thì, chiếm 50%. Nhóm chẩn đoán ở tuổi từ 18 trở lên chiếm hàng thứ hai, 20% với dấu chứng gợi ý là vô kinh và vô sinh. Chỉ có 15% được chẩn đoán sớm dưới 12 tháng tuổi, và 15% được chẩn đoán ở lứa tuổi từ 1-12 tuổi. Nghiên cứu của Alwan (2014), có 17/52 bệnh nhân Turner được chẩn đoán sớm trước 1 tuổi, chiếm tỷ lệ 32,7%, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Những trường hợp chẩn đoán sớm (dưới 12 tháng) trong nghiên cứu của chúng tôi là nhờ vào sự xuất hiện dấu chứng phù bạch huyết ở mu bàn tay, bàn chân và/hoặc da thừa ở gáy. Theo Atton, phù bạch huyết ở mu bàn tay, bàn chân xuất hiện ở khoảng 60% trẻ sơ sinh mắc hội chứng Turner [8]. Nhiều biểu hiện khác của hội chứng Turner cũng được xem là liên quan đến phù bạch huyết ở vùng cổ như đường chân tóc phía sau mọc thấp, cổ màng, da thừa ở gáy; hoặc phù bạch huyết ở mặt từ trong tử cung với biểu hiện nếp gấp quạt. Phù bạch huyết là một dấu chứng rất có giá trị để chẩn đoán sớm, tuy nhiên phần lớn biến mất trong vòng hai năm đầu, mặc dù cũng có một số trường hợp vẫn tồn tại suốt đời. Vì vậy, các nhân viên y tế tiếp nhận trẻ sơ sinh cần hết sức chú ý dấu chứng phù bạch huyết để giúp chẩn đoán sớm hội chứng Turner.

Việc chẩn đoán xác định sớm hội chứng Turner đóng vai trò rất quan trọng trong điều trị, đặc biệt là tạo điều kiện sử dụng hormone liệu pháp kịp thời. Chiều cao kém phát triển là một dấu chứng điển hình của hội chứng Turner, theo Gravholt 95-100% bệnh nhân Turner có dấu chứng này [5]. Nếu được điều trị bằng hormone tăng trưởng (GH: growth hormone) thì có thể tăng chiều cao cuối cùng của bệnh nhân Turner có thể thêm đến 15 cm. Thời điểm lý tưởng để điều trị GH cho bệnh nhân mắc hội chứng Turner là giai đoạn 4-6 tuổi và trước 12-13 tuổi [9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những bệnh nhân không được phát hiện sớm trước 1 tuổi thì sau đó phần lớn được làm xét nghiệm chẩn đoán hội chứng Turner vì các dấu chứng nghi ngờ có thể nhận thấy trước tuổi dậy thì như chậm lớn, người thấp; hoặc kèm theo các dấu hiệu chậm dậy thì, vô kinh và vô sinh ở các lứa tuổi lớn hơn. Tỷ lệ được chẩn đoán trước tuổi dậy thì trong nghiên cứu của chúng tôi là 30% (gồm 15% trước 1 tuổi và 15% từ 1-12 tuổi). Đây là những bệnh nhân ứng cử viên cho việc điều trị bằng hormone liệu pháp. Hầu hết các chuyên gia lâm sàng khuyến cáo nên sử dụng liệu

pháp hormone thay thế estrogen ở lứa tuổi 11-12 tuổi, nhằm hình thành và duy trì đặc điểm nữ tính ở giai đoạn trưởng thành, đồng thời giảm sự ảnh hưởng xấu của bệnh cũng như tỷ lệ tử vong [5].

Thật đáng tiếc, trong nghiên cứu này có đến 70% bệnh nhân chỉ được chẩn đoán hội chứng Turner sau thời điểm “vàng”. 50% được chẩn đoán ở tuổi 13-18 tuổi và 20% được chẩn đoán vì vô kinh, vô sinh. Khoảng 4,8-7,6% bệnh nhân Turner có thể có thai tự nhiên, nhất là thể khảm 45,X/46,XX, tuy nhiên thường bị sẩy khá sớm, đồng thời khả năng mang thai sẽ giảm rất nhanh theo tuổi do tình trạng suy giảm buồng trứng sớm [10]. Hỗ trợ sinh sản bằng phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm (với chính trứng của họ hoặc xin trứng của người phù hợp) là một giải pháp mang lại cơ hội có con cho các phụ nữ Turner.

## 5. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 20 bệnh nhân Turner được chẩn đoán bằng phân tích nhiễm sắc thể và các dấu chứng lâm sàng kinh điển, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

**5.1.** Đặc điểm karyotype của hội chứng Turner rất đa dạng, trong đó thể thuần 45,X chỉ chiếm 50%; có đến 45% thể khảm với các dòng tế bào bình thường, hoặc bất thường số lượng, hoặc bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể X; còn lại là 5% là mất đoạn nhánh ngắn nhiễm sắc thể X, thể thuần.

**5.2.** Phần lớn các bệnh nhân Turner được chẩn đoán muộn, 50% được chẩn đoán ở 13-18 tuổi, 20% được chẩn đoán ở tuổi từ 18 trở lên, chỉ có 15% được chẩn đoán sớm dưới 12 tháng tuổi và 15% được chẩn đoán ở 1-12 tuổi.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bacheljauw P (2018), Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome. UptoDate, 1–34.
2. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, Lin AE, Mauras N, Quigley CA, Rubin K, Sandberg DE, Sas TCJ, Silberbach M, Söderström-Anttila V, Stochholm K, Van Alfen-Van DerVelden JA, Woelfle J, Bacheljauw PF (2017), Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrinol, 177(3), G1–G70.
3. Al Alwan I, Khadora M, Amir I, (2014), Turner Syndrome Genotype and Phenotype and Their Effect on Presenting Features and Timing of Diagnosis. Int J Health Sci (Qassim), 8(2), 195–202.
4. Cools M, Pleskacova J, Stoop H, Hoebeke P, Van Laecke E, Drop SLS, Lebl J, Oosterhuis JW, Looijenga LHJ, Wolffebuttel KP (2011), Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. J Clin Endocrinol Metab, 96(7), 1171–1180.
5. Gravholt CH (2004), Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. Eur J Endocrinol, 151, 657–687.
6. Sybert VP, McCauley E (2004), Turner’s syndrome. N Engl J Med, 351, 1227–1238.
7. Becker KL (2001), Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd, Lippincott Williams & Wilkins, 864–865.
8. Atton G, Gordon K, Brice G, Keeley V, Riches K, Ostergaard P, Mortimer P, Mansour S (2015), The lymphatic phenotype in Turner syndrome: an evaluation of nineteen patients and literature review. Eur J Hum Genet, 23(12), 1634–1639.
9. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH (2019), Turner syndrome: mechanisms and management. Nat Rev Endocrinol, 1–14.
10. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Albarel F, Fèvre A, Kerlan V, Brue T, Delemer B (2016), Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. Hum Reprod, 31(4), 782–788.