

## BÁO CÁO CA BỆNH: BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ X HIẾM GẤP DẠNG ISODICENTRIC TRÊN BỆNH NHÂN MẮC HỘI CHỨNG TURNER

Dương Thị Thu Thủy, An Thùy Lan, Hoàng Thị Thanh Mộc, Trần Thị Nga, Đinh Thị Hồng Nhung, Lê Thị Liễu, Ngô Thị Bích Ngọc, Nguyễn Xuân Huy, Trần Thị Huyền, Hoàng Tiến Chung, Phạm Quốc Tuấn, Nguyễn Ngọc Dũng, Nguyễn Thị Phương Mai, Ngô Diễm Ngọc  
Bệnh viện Nhi Trung ương

### TÓM TẮT

Hội chứng Turner là dạng bất thường nhiễm sắc thể phổ biến nhất ở nữ giới gây ra bởi sự mất hoàn toàn hoặc một phần của nhiễm sắc thể X. Gần 50% bệnh nhân mắc hội chứng Turner có bất thường số lượng nhiễm sắc thể thuần dạng 45,X. Còn lại các trường hợp bệnh nhân mắc hội chứng Turner ở trạng thái khảm giữa dòng tế bào 45,X với các dòng tế bào khác như: 46,XX; 47,XXX; 48,XXXX hay khảm với những dòng tế bào mang bất thường cấu trúc NST X như isochromosome (i(X)(q10)) hoặc những bất thường cấu trúc NST X hiếm gặp khác. Tiên lượng hội chứng Turner khảm vẫn còn nhiều khó khăn do các bệnh nhân này thường có các biểu hiện đa dạng. Chúng tôi báo cáo một bệnh nhân nữ 12 tuổi, có chiều cao thấp so với tuổi, Xquang xác định tuổi xương tương đương 8 tuổi và có biểu hiện chậm dậy thì. Phân tích công thức nhiễm sắc thể phát hiện bệnh nhân có bất thường nhiễmA sắc thể dạng khảm: một dòng tế bào monosomy X và một dòng tế bào mang nhiễm sắc thể isodicentric X. Công thức NST của bệnh nhân: mos 45,X[27]/46,X,idic(X)(pter-q26::q26-pter)[3].

**Từ khóa:** Hội chứng Turner; bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể X, isodicentric X.

### CASE REPORT: A RARE ISODICENTRIC ABNORMALITY OF X-CHROMOSOME IN A PATIENT WITH TURNER SYNDROME

Duong Thi Thu Thuy, An Thuy Lan, Hoang Thi Thanh Moc, Tran Thi Nga, Dinh Thi Hong Nhung, Le Thi Lieu, Ngo Thi Bich Ngoc, Nguyen Xuan Huy, Tran Thi Huyen, Hoang Tien Chung, Pham Quoc Tuan, Nguyen Ngoc Dung, Nguyen Thi Phuong Mai, Ngo Diem Ngoc  
Vietnam National Children's Hospital

Turner syndrome is the most common sex-chromosome abnormality in females. The syndrome is caused by either a complete or a partial loss of an X-chromosome. Approximately 50% of the Turner patients have a karyotype of 45,X, while the remaining varies in 45,X mosaicism with different cell lines, including aneuploidy (46,XX; 47,XXX; 48,XXXX) and structural anomalies such as isochromosome X (i(X)(q10), or even rare structural aberrant on sex chromosomes. We present a case of a 12-year-old female affected by slow growth, delayed puberty and X-ray bone age exam shows the patient's biological age is 8. Chromosomal analysis detects that the patient has a mosaic structural abnormality of X-chromosome: a monosomy X cell line and the other cell line contains an isodicentric X. The interpretation: mos 45X[27]/46X,idic(X)(pter-q26::q26-pter)[3].

**Keywords:** Turner syndrome; X-chromosome structural abnormalities; isodicentric X.

Nhận bài: 10-5-2024; Phản biện: 20-6-2024; Chấp nhận: 10-8-2024

Người chịu trách nhiệm: Dương Thị Thu Thủy

Email: thuydt@nch.gov.vn

Địa chỉ: Bệnh viện Nhi Trung ương

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

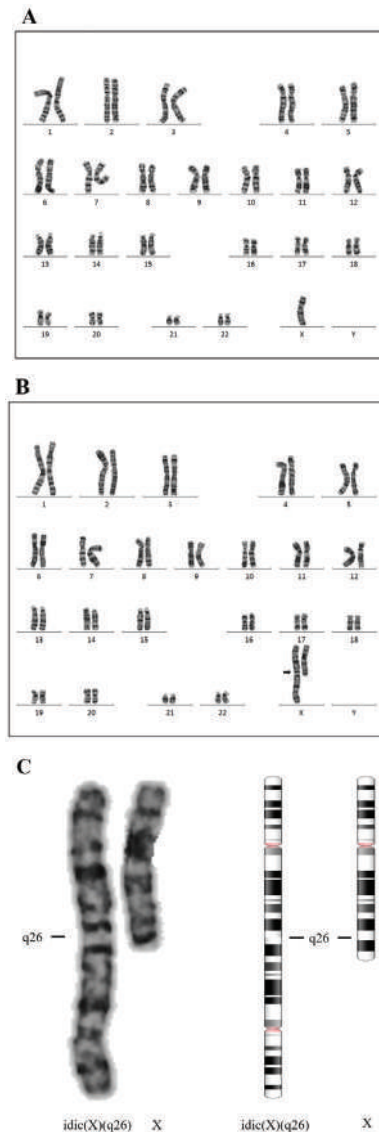
Hội chứng Turner là dạng bất thường nhiễm sắc thể (NST) phổ biến nhất ở nữ giới do sự mất hoàn toàn hoặc một phần của NST X. Karyotype của hội chứng Turner có thể được chia làm hai nhóm chính, bất thường NST thuần và bất thường NST dạng khảm.[1] Gần 50% bệnh nhân mắc hội chứng Turner có bất thường số lượng nhiễm sắc thể thuần dạng 45,X. Còn lại các trường hợp bệnh nhân mắc hội chứng Turner ở trạng thái khảm giữa dòng tế bào 45,X với các dòng tế bào khác như: 46,XX; 47,XXX; 48,XXXX; 46,XY hay khảm với những dòng tế bào mang bất thường cấu trúc NST X như isochromosome (i(X)(q10)) hoặc những bất thường cấu trúc NST X, Y hiếm gặp khác.[2] Năm 1938, nhà nội tiết học Henry Turner là người đầu tiên mô tả về các bệnh nhân Turner với các bệnh cảnh lâm sàng đặc trưng là thấp lùn, thiếu năng sinh dục, tóc mọc thấp, thừa da cổ, cẳng tay cong ngoài.[3] Có mối liên hệ chặt chẽ giữa kiểu hình của bệnh nhân mắc hội chứng Turner và các bất thường NST giới tính X.[1],[2],[4]

Trong khi các bệnh nhân Turner thuần 45,X có biểu hiện rõ các dị tật ngoại hình, thì những người mắc hội chứng Turner dạng khảm thường có đặc điểm lâm sàng phụ thuộc vào tỷ lệ cũng như đặc điểm bất thường NST của dòng khảm.[2] Bài báo này giới thiệu một trường hợp bệnh nhân Turner có bất thường cấu trúc NST X dạng khảm, một dòng tế bào 45,X và một dòng tế bào mang NST isodicentric X lần lượt chiếm tỉ lệ 90% và 10%.

## II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

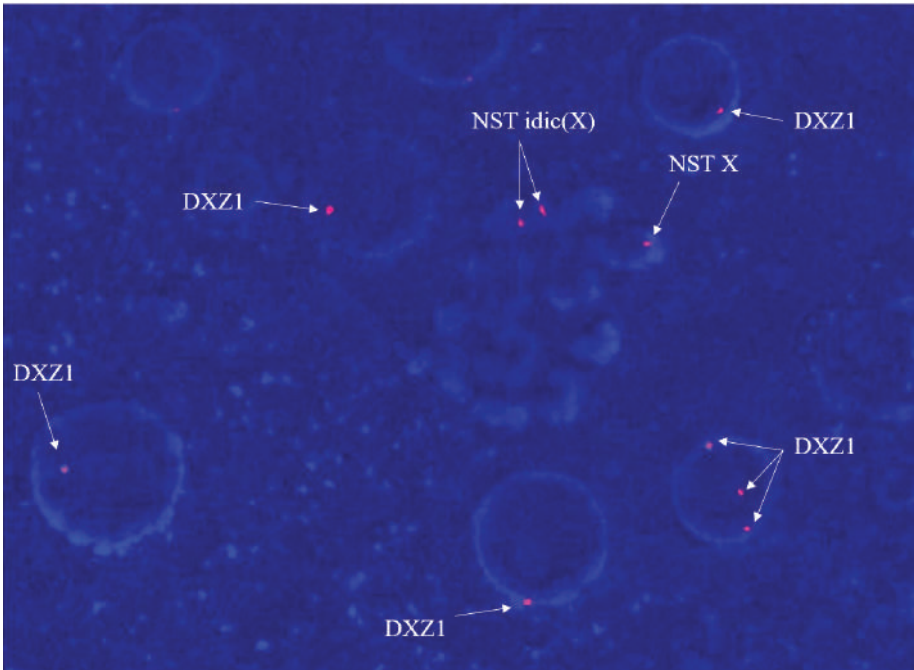
Bệnh nhân nữ 12 tuổi, khám tại Bệnh viện Nhi Trung ương với lý do chậm tăng trưởng chiều cao. Lâm sàng: chiều cao thấp so với tuổi ( $h=129,5\text{cm} < 2,7\text{SD}$ ); cẳng tay cong ngoài; không rõ thừa da cổ; chậm dậy thì: ngực B1, lông mu P1, hiện chưa có kinh nguyệt; không chậm phát triển trí tuệ. Cận lâm sàng: XQ tuổi xương 8 tuổi, siêu âm khảo sát tử cung buồng trứng bình thường. Tiền sử: con đầu, không làm xét nghiệm sàng lọc trước sinh. Tiền sử gia đình: Con trai thứ 2 sinh năm 2013 khỏe mạnh, mẹ có sảy thai năm 2012 ở tuần thai thứ 12, bố không có phát hiện gì đặc biệt. Chiều cao của bố và mẹ lần lượt là 168cm và 152cm.

Bệnh nhân được lập công thức NST từ tế bào máu ngoại vi đã qua nuôi cấy với kỹ thuật nhuộm băng G. Phân tích 30 cụm NST ở kì giữa của bệnh nhân phát hiện 27 tế bào monosomy X và 3 tế bào có 46,X,idic(X) bị mất đoạn từ tận cùng cánh dài của NST X đến vị trí Xq26 và nhân đôi từ vị trí Xq26 đến tận cùng cánh ngắn. Bệnh nhân có karyotype dạng khảm 2 dòng tế bào:  $\text{mos } 45,\text{X}[27]/46,\text{X},\text{idic}(\text{X})(\text{pter-q26}::\text{q26-pter})[3]$  (Hình 1).



**Hình 1.** (A) Karyotype 45,X của bệnh nhân.  
(B) Karyotype 46,X,idic(X)(pter-q26::q26-pter) của bệnh nhân.  
(C) Nhiễm sắc thể NST isodicentric X và NST X bình thường.

Để nhận định tỉ lệ khảm chính xác hơn và xác định NST X mang bất thường dạng isodicentric, chúng tôi thực hiện xét nghiệm FISH với đầu dò XY cho bệnh nhân. Sử dụng đầu dò 2 màu “CEP X Spectrum Orange/ Y Spectrum Green Direct Labeled Fluorescent DNA Probe Kit” của hãng Vysis để đánh dấu trên NST X và NST Y. Trên NST X đầu dò huỳnh quang đánh dấu tại vùng gen DXZ1 ở vị trí tâm NST X, tín hiệu có màu đỏ; trên NST Y đầu dò huỳnh quang đánh dấu tại vùng Yq12, tín hiệu màu xanh. Phân tích 150 tế bào, phát hiện có bất thường NST dạng khảm hai dòng tế bào: 16,7% mang 3 tín hiệu đỏ của đầu dò đánh dấu NST X và 83,4% mang 1 tín hiệu đỏ của đầu dò đánh dấu NST X, cả 2 dòng tế bào đều không phát hiện tín hiệu xanh của đầu dò đánh dấu vùng Yq12 trên NST Y (Hình 2). Kết quả FISH của bệnh nhân được diễn giải như sau: mos 45,X[27]/46,X,idic(X)(pter-q26::q26-pter)[3].ish X(DXZ1×1,Yq12×0)[124]/X(DXZ1×3,Yq12×0)[25] .



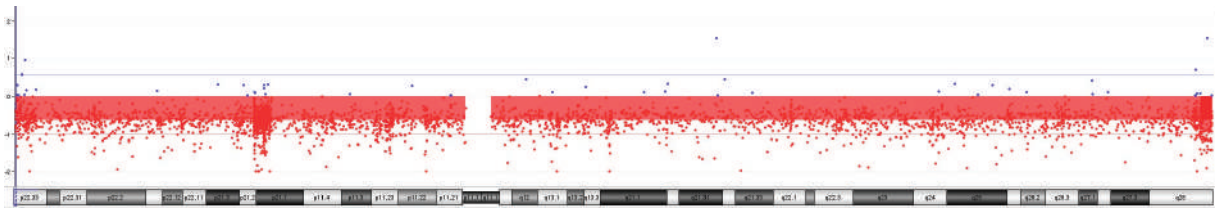
**Hình 2.** Hình ảnh phân tích FISH của bệnh nhân.

Phát hiện hai dòng tế bào: dòng tế bào có 1 tín hiệu DXZ1 (tín hiệu đỏ) và dòng tế bào có 3 tín hiệu DXZ1 (tín hiệu đỏ); không tế bào nào có tín hiệu Yq12 (tín hiệu xanh).

Để khảo sát tổng lượng vật chất di truyền và nguồn gốc của bất thường NST của bệnh nhân, chúng tôi thực hiện xét nghiệm lai so sánh hệ gen trên microarray (array-CGH). Mẫu DNA của bệnh nhân và mẫu chứng sẽ được đánh dấu lần lượt bằng hỗn hợp huỳnh quang Cyanine 5 và Cyanine 3. Sau khi lai, tín hiệu huỳnh quang sẽ được phân tích bằng hệ thống phân tích array-CGH. Kết quả của bệnh nhân là arr[GRCh37] Xp22.33q28(182159\_153668921)x1.36, arr[GRCh37]Xq28(153668922\_155115969)x1. So với mẫu chứng, có 2 bản sao của NST X, bệnh nhân có 1.36 bản sao của NST X và chỉ 1 bản sao của vùng Xq28 trên NST X (Hình 3).

**Bảng 1.** Danh sách các đoạn mất và tỉ lệ log cơ số 2

| NST | Cytoband      | Probe | Type | Mean log ratio |
|-----|---------------|-------|------|----------------|
| X   | p22.3 - p11.1 | 1,736 | Loss | -0.632         |
| X   | q11.1 - q28   | 1,689 | Loss | -0.637         |
| X   | q28           | 59    | Loss | -0.905         |



**Hình 3.** Hình ảnh NST X phân tích bằng kỹ thuật array-CGH.

### III. BÀN LUẬN

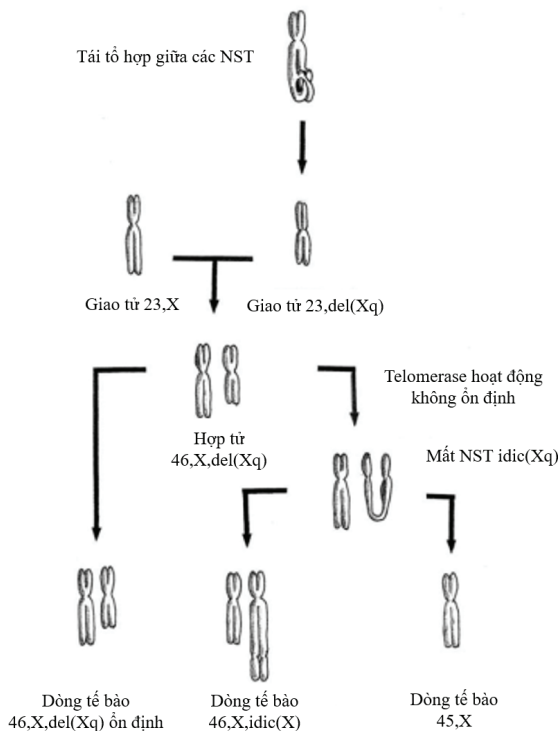
Hội chứng Turner được chẩn đoán xác định bằng các kỹ thuật xét nghiệm di truyền tế bào cổ điển hay bằng các kỹ thuật xét nghiệm phân tử. 45,X là karyotype phổ biến nhất của bệnh nhân Turner và chiếm 50% tổng số trường hợp. Gần 40% bệnh nhân Turner có dạng khảm với các dòng tế bào bình thường, còn lại là các bất thường cấu trúc NST X và một số bệnh nhân có NST Y.[2] Karyotype khảm với NST dạng isodicentric rất hiếm gặp, chỉ gặp ở khoảng 2% số bệnh nhân Turner.[4] Các đặc điểm lâm sàng điển hình của bệnh nhân Turner bao gồm vóc dáng thấp bé, thừa da cổ, cẳng tay cong ngoài, ngực hình khiên, liệt mặt, dị tật tim, vô kinh, vô sinh, không phát triển các bộ phận sinh dục thứ phát và các loạn sản sinh dục khác.[5] Đối với những bệnh nhân mang bất thường NST dạng khảm, đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân phụ thuộc vào dạng bất thường NST X cũng như tỷ lệ các dòng tế bào khác nhau. Tỷ lệ dòng tế bào bình thường cao hơn có thể dẫn đến triệu chứng lâm sàng nhẹ hơn.[6] Những bệnh nhân có tỷ lệ dòng tế bào 46,XX hay 47,XXX cao hơn những dòng tế bào bất thường còn lại biểu hiện lâm sàng thường nhẹ hơn. Những bệnh nhân này có thể có kinh nguyệt, thậm chí có khả năng sinh con. Con những bệnh nhân này thường không mang các bất thường NST.[6]

Ca bệnh được báo cáo là một bệnh nhân nữ 12 tuổi hiện chậm tăng trưởng chiều cao và chưa có biểu hiện dậy thì. Bệnh nhân được phát hiện bất thường NST dạng khảm 45,X/46,X,idic(X)(q26) với dòng tế bào 46,X,idic(X) có tỉ lệ rất thấp (10%). Thực hiện kỹ thuật FISH với đầu dò đánh dấu tại vùng gen DXZ1 nằm trên vùng tâm của NST X, phát hiện ra 2 dòng tế bào, trong đó có 83.3% tế bào có 1 tín hiệu DXZ1 và 16.7% tế bào có 3 tín hiệu DXZ1. Trên cả hai kỹ thuật xét nghiệm di truyền tế bào đều cho thấy tỷ lệ dòng tế bào mang monosomy X chiếm tỷ lệ chủ yếu, tỷ lệ dòng tế bào

mang idic(X) thấp <30%. Tỷ lệ dòng tế bào idic(X) khác nhau giữa 2 kỹ thuật do số lượng tế bào phân tích khác nhau và trong kỹ thuật FISH phân tích cả trên metaphase và trên interphase. Dòng tế bào có 1 tín hiệu DXZ1 trên vùng tâm động của NST X, tương ứng với karyotype 45,X. Dòng tế bào có 3 tín hiệu DXZ1: 1 tín hiệu vùng tâm của NST X và 2 tín hiệu vùng tâm của NST isodicentric X, tương ứng với karyotype 46,X,idic(X). Tiêu chuẩn phân tích chỉ 30 tế bào cho xét nghiệm công thức NST đôi khi rất khó khăn trong các trường hợp khảm với tỉ lệ dưới 30%. Việc thực hiện xét nghiệm lai huỳnh quang tại chỗ FISH giúp tăng khả năng phát hiện thể khảm với độ chính xác, độ nhạy cao. Ngoài ra, kết quả array-CGH cho thấy chênh lệch tỉ lệ log2 giữa mẫu chứng và mẫu bệnh nhân trên các vùng khác nhau của NST X, gợi ý khả năng tồn tại 1 dòng có NST X bất thường cấu trúc. Số lượng bản sao của vùng Xq28 phù hợp với bất thường quan sát được trên karyotype do trên cả hai dòng tế bào bất thường đều chỉ có 1 NST X còn nguyên vẹn vùng Xq28 tương ứng với 1 bản sao (Bảng 1).

Năm 2002, Calvano và cộng sự đã báo cáo một trường hợp nữ 35 tuổi có karyotype khảm 3 dòng tế bào: mos 45,X[20]/46,X,del(X)(q26qter)[15]/46,X,idic(X)(pter-q26::q26-pter)[9].7 Bệnh nhân này cũng có kiểu hình thấp bé, vô kinh thứ phát nhưng không có các đặc điểm khác của hội chứng Turner. Bệnh nhân có kinh nguyệt từ năm 13 tuổi, kinh nguyệt không đều cho đến năm 15 tuổi và sau đó phải điều trị hormone sinh dục để có chu kỳ kinh nguyệt bình thường.[7] Sự khác nhau về mức độ biểu hiện lâm sàng có thể do sự khác biệt về các dòng khảm và tỉ lệ khảm dòng của dòng tế bào giữa bệnh nhân được nghiên cứu và bệnh nhân của Calvano. Ngoài ra, Calvano đã làm sáng tỏ cơ chế hình thành NST isodicentric. Sự mất đoạn tận cùng cánh dài của NST X – del(Xq) có thể là nguyên nhân dẫn đến hình thành NST X

dạng isodicentric của bệnh nhân. Trong quá trình phát sinh giao tử, sự tái tổ hợp giữa các chromatid ở vùng không tương đồng (nonsyntenic regions) của NST có thể tạo thành NST del(Xq). Khi giao tử 23,del(Xq) kết hợp với giao tử 23,X tạo thành hợp tử 46,X,del(Xq). Ở thời kì đầu của quá trình phát triển phôi thai, hoạt động bình thường của telomerase có thể làm ổn định dòng tế bào 46,X,del(Xq). Trong khi sự mất ổn định hoạt động của telomerase có thể tạo ra dòng tế bào 46,X,idic(X) và dòng tế bào 45,X.8 (Hình 4).



**Hình 4.** Cơ chế hình thành các dòng khảm có NST X bất thường trên bệnh nhân của Calvano[7]

Việc mất các vật liệu di truyền khác nhau dẫn đến các kiểu hình lâm sàng khác nhau ở hội chứng Turner. Gen SHOX nằm trên vùng Xp22.3 có vai trò quan trọng trong biểu hiện tầm vóc của bệnh nhân, bất thường chức năng của gen này như mất hoàn toàn hay mất chức năng do các loại đột biến sẽ gây biểu hiện thấp lùn, gen này mã hóa cho một yếu tố phiên mã có liên quan đến sự phát triển của khung xương.[9] Ở bệnh nhân của chúng tôi, mặc dù dòng tế bào 46,X,idic(X) có 3 bản sao của gen SHOX nhưng cũng không có ảnh hưởng tích cực đến kiểu hình. Khác với bệnh nhân của chúng tôi, một trường hợp 45,X[30]/46,X,idic(X)

(q22)[10] có chiều cao bình thường mặc dù dòng tế bào 45,X chiếm ưu thế.[10] Rối loạn chức năng sinh dục cũng là một đặc điểm điển hình của hội chứng Turner. Các nghiên cứu về sự mất đoạn Xq đã chứng minh vùng Xq13-Xq27 rất quan trọng với chức năng sinh sản ở nữ giới, trong đó được nghiên cứu nhiều nhất là gen liên quan đến sự rụng trứng sớm POF1 nằm ở vùng Xq26.[11] Hiện bệnh nhân trong nghiên cứu này 12 tuổi với các dấu hiệu chậm dậy thì, tuy nhiên siêu âm tử cung buồng trứng vẫn chưa phát hiện bất thường.

#### IV. KẾT LUẬN

Hội chứng Turner là một bệnh lý do bất thường NST giới X phổ biến nhất ở người nữ. Các bất thường NST trên các bệnh nhân này rất phong phú, dẫn đến biểu hiện kiểu hình đa dạng và khó tiên lượng. Việc nghiên cứu các bất thường về vật liệu di truyền giúp cho việc đánh giá các đặc điểm lâm sàng và lựa chọn phác đồ điều trị hợp lý cho bệnh nhân, từ đó nâng cao hiệu quả điều trị và chất lượng cuộc sống cho nhóm bệnh nhân này.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cameron-Pimblett A, La Rosa C, King TFJ, Davies MC, Conway GS.** The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;87(5):532-538. doi:10.1111/cen.13394
2. **Sybert VP, McCauley E.** Turner's Syndrome. N Engl J Med. 2004;351(12):1227-1238. doi:10.1056/NEJMra030360
3. **Turner HH.** A Syndrome of Infantilism, Congenital Webbed Neck, and Cubitus Valgus1. Endocrinology. 1938;23(5):566-574. doi:10.1210/endo-23-5-566
4. **Moka R, Sreelakshmi K, Gopinath PM, Satyamoorthy K.** Cytogenetic evaluation of patients with clinical spectrum of Turner syndrome. J Hum Reprod Sci. 2013;6(2):129-132. doi:10.4103/0974-1208.117177
5. **Lippe B.** Turner Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 1991;20(1):121-152. doi:10.1016/S0889-8529(18)30284-6

6. **Tarani L, Lampariello S, Raguso G, et al.** Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 1998;12(2):83-87. doi:10.3109/09513599809024955
7. **Calvano S, de Cillis GP, Croce AI, Perla G, Notarangelo A, Zelante L.** A complex mosaicism 45,X/46,X,del(Xq)/46,X,idic(Xq) in a patient with secondary amenorrhea. *Ann Genet.* 2002;45(3):137-140. doi:10.1016/s0003-3995(02)01121-8
8. **Gardner RJM, Gardner RJM, Amor DJ.** Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. Oxford University Press; 2018.
9. **James RS, Coppin B, Dalton P, et al.** A study of females with deletions of the short arm of the X chromosome. *Hum Genet.* 1998;102(5):507-516. doi:10.1007/s004390050733
10. **Yu TY, Lin HS, Chen PL, Huang TS.** An isodicentric X chromosome with gonadal dysgenesis in a lady without prominent somatic features of Turner's syndrome. A case report. *J Formos Med Assoc.* 2015;114(1):77-80. doi:10.1016/j.jfma.2011.05.011
11. **Trunca C, Therman E, Rosenwaks Z.** The phenotypic effects of small, distal Xq deletions. *Hum Genet.* 1984;68(1):87-89. doi:10.1007/BF00293879