

43. HỘI CHỨNG TURNER (MONOSOMY X)

CÁC ĐIỂM CHÍNH

THUẬT NGỮ

- Monosomy X (45,X)
- Thiếu toàn bộ hoặc một phần một nhiễm sắc thể X

HÌNH ẢNH

- Các dấu hiệu trong quý 2
 - Nang bạch huyết (Cystic hygroma) (CH) là dấu hiệu đặc trưng
 - Thường rất lớn (nhiều thùy > đơn thùy)
 - 60% thai nhi có CH mắc hội chứng Turner
 - Phù thai không do miễn dịch là mối liên quan phổ biến
 - Dị tật tim mạch đặc trưng là hẹp eo động mạch chủ
 - Thiếu sản tim trái nếu nặng
 - Thận móng ngựa
 - Xương đùi và xương cánh tay ngắn
- Các dấu hiệu trong quý 1 ở > 90% trường hợp
 - Số đo độ mờ da gáy rất lớn
 - Có thể phát hiện sớm CH ± phù thai
 - 75% sẽ có dòng chảy ngược trong ống tĩnh mạch

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT HÀNG ĐẦU

- Hội chứng Noonan

- Trisomy 21 (Hội chứng Down)
- U bạch huyết ở ngực (Chest lymphangioma)

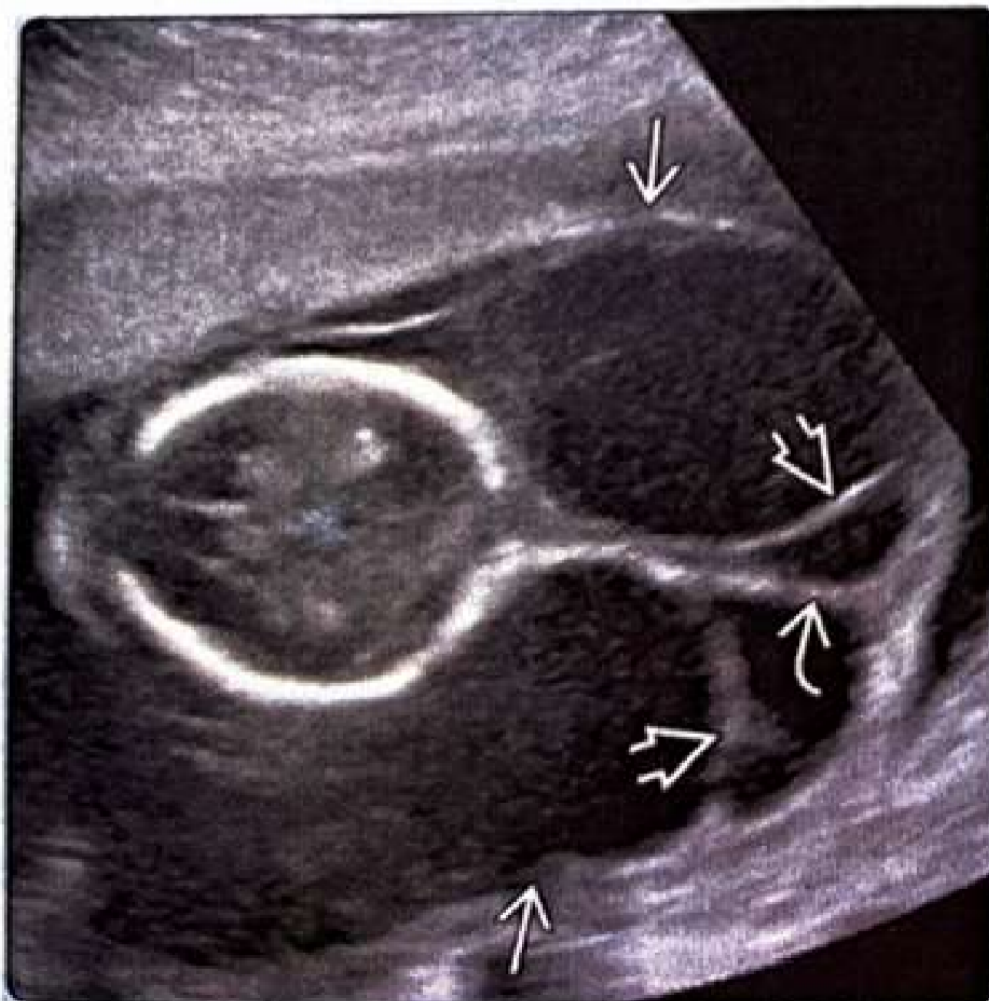
BỆNH HỌC

• Di truyền học

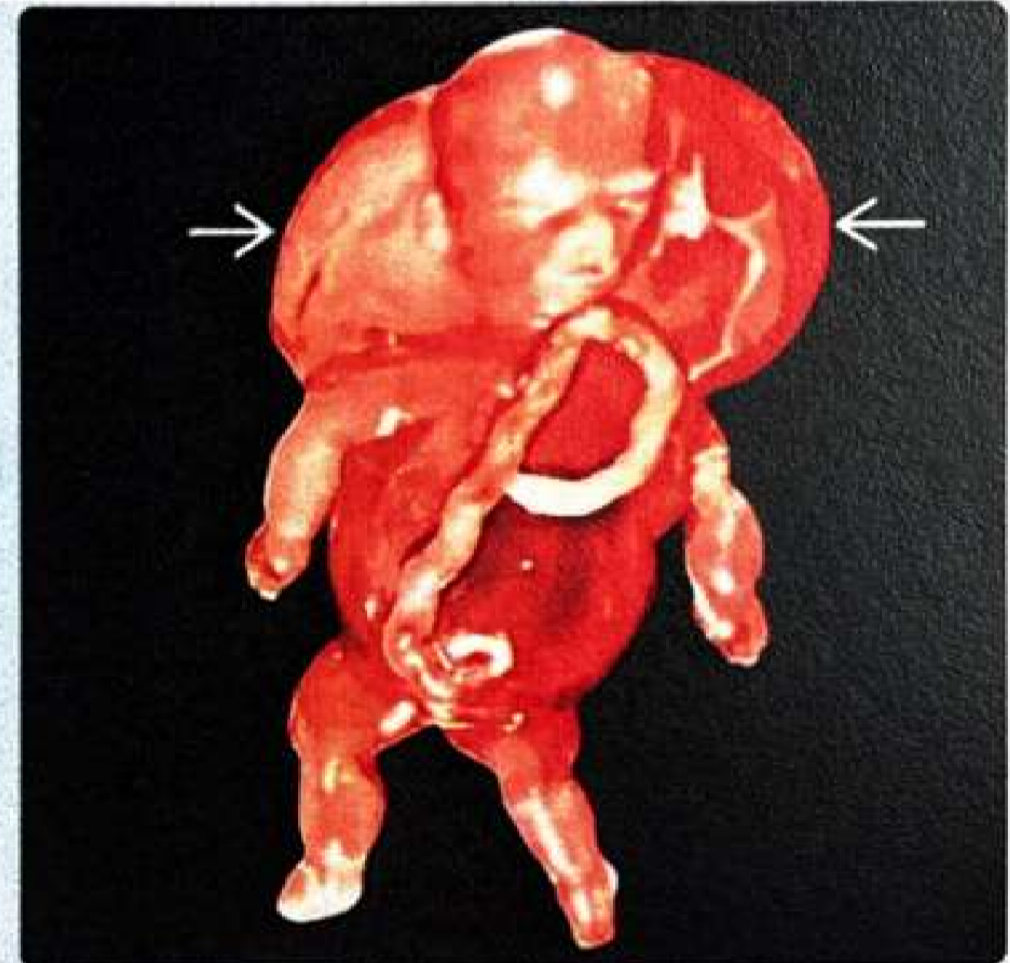
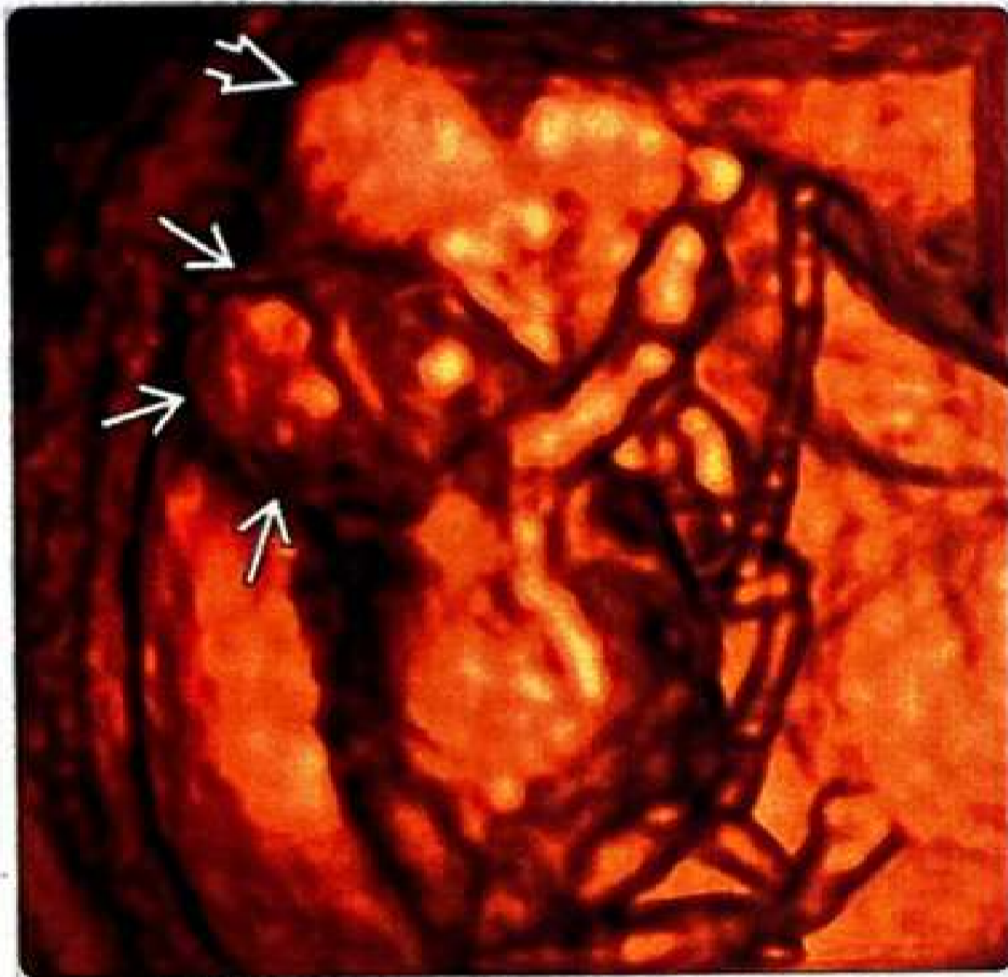
- 40-50% monosomy X (hoàn toàn không có 1 nhiễm sắc thể X)
- 15-20% thể khảm
- Các biến thể khác (20%)

CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG

- Tỷ lệ mắc khi sinh: 1/2.000 bé gái
- Kiểu hình rất đa dạng do bộ NST khác nhau
- Phần lớn được chẩn đoán nhờ các dấu hiệu trên siêu âm
- 75% trong số 45,X, sảy thai tự phát trong quý 1 hoặc 2
- Tuổi mẹ cao không làm tăng nguy cơ
- Tiên lượng khi có phù thai rất xấu



(Trái) Thai nhi mắc hội chứng Turner này có nang bạch huyết (cystic hygroma) ➡ lớn điển hình. Thấy nhiều vách ➡. ngoài dây chằng gáy trung tâm ➡. **(Phải)** Mặt cắt dọc của cùng một thai nhi cho thấy nang bạch huyết mở rộng xuống lưng ➡ cũng như phù da toàn thân (anasarca) ➡. và cổ trướng ➡. Phù thai thường liên quan với nang bạch huyết và hội chứng Turner. Tiên lượng xấu khi thấy các đặc điểm này.



(Trái) Siêu âm 3D của thai nhi 12 tuần tuổi cho thấy nang bạch huyết lồi khu trú ➡, phía sau đầu ➡. Hơn 90% trường hợp mắc hội chứng Turner sẽ có các dấu hiệu bất thường trong quý 1. **(Phải)** Hình ảnh lâm sàng của thai nhi mắc hội chứng Turner ở đầu quý 2 cho thấy nang bạch huyết lớn ➡ và phù da toàn thân. Hầu hết, nhưng không phải tất cả, thai nhi mắc hội chứng Turner được chẩn đoán trước sinh sẽ chết trong tử cung.

HỘI CHỨNG TURNER (MONOSOMY X)

THUẬT NGỮ

Các từ viết tắt

- Hội chứng Turner (TS)

Từ đồng nghĩa

- Monosomy X (45,X)

Định nghĩa

- Thai nhi, trẻ em hoặc người lớn là nữ bị thiếu toàn bộ hoặc một phần một NST X

HÌNH ẢNH

Đặc điểm chung

- Manh mối chẩn đoán tốt nhất
 - Quý 1: độ mờ da gáy (NT) tăng đáng kể
 - ± vách ngăn
 - Quý 2: Nang bạch huyết (CH) ± phù thai ± các bất thường khác ở thai nhi nữ

Các dấu hiệu trên siêu âm

- CH vùng gáy là dấu hiệu đặc trưng
 - 60% thai nhi có CH mắc TS
 - CH có xu hướng rất lớn
 - Ảnh hưởng đến cổ sau và cổ bên
 - CH nhỏ giống nếp gấp da gáy dày phù nề
 - CH thường có nhiều thùy (có thể đơn thùy)

- Vách ngăn dày ở giữa là dây chằng gáy
- Thường có thêm các vách ngăn mỏng
- Phù thai không do miễn dịch là mối liên quan phổ biến
 - Định nghĩa: Thai nhi tích tụ dịch quá mức
 - Các vùng có thể tích tụ dịch
 - Da (phù da toàn thân (anasarca))
 - Ngực (tràn dịch màng phổi)
 - Bụng (cổ chướng)
 - Để chẩn đoán phù thai, phải thấy dịch ở 2 vùng riêng biệt
 - CH được tính là 1 vùng
- Bất thường tắc nghẽn tim mạch bên trái (20-40%)
 - Hẹp eo động mạch chủ (khó chẩn đoán trước sinh)
 - Cung động mạch chủ hẹp ± tâm thất trái nhỏ
 - Shunt từ trái qua phải qua lỗ bầu dục là một manh mối
 - Thiếu sản tim trái
- Các dấu hiệu niệu-dục
 - Thận móng ngựa là dấu hiệu đặc trưng
 - Cực dưới hai thận hợp nhất với eo nằm trước động mạch chủ
 - Thấy rõ nhất ở mặt cắt ngang và mặt cắt vành
 - Cơ quan sinh dục nữ bình thường (phổ biến nhất)
 - Ít có khả năng cơ quan sinh dục mơ hồ

□ Bộ NST 45,X/46,XY, rối loạn phát triển tuyến sinh dục hỗn hợp

- Xương đùi và xương cánh tay ngắn
- Thai chậm tăng trưởng (FGR) từ nhẹ đến trung bình
- Các dấu hiệu trong quý 1 gặp ở > 90% trường hợp
 - NT rất lớn liên quan với TS
 - Thường > 5 mm được gọi là CH (\pm vách ngăn)
 - Tìm kiếm phù thai (có thể kín đáo)
 - Tìm kiếm các dấu hiệu bất thường tại thời điểm sàng lọc NT
 - Mặt cắt bốn buồng bất thường là dấu hiệu gợi ý
 - Dòng chảy trong ống tĩnh mạch (DV) bất thường
 - 75% TS có dòng DV ngược dòng
 - Xương mũi thường bình thường trong TS

Khuyến nghị về hình ảnh

- Công cụ chẩn đoán hình ảnh tốt nhất
 - Sàng lọc NT trong quý 1
 - Mặt cắt ngang cổ/hố sau trong quý 2
- Quy trình
 - Tư vấn di truyền cho tất cả các trường hợp có CH
 - Đo lượng nước ối cẩn thận; CH lớn có thể trông giống túi nước ối
 - Cân nhắc chỉ định siêu âm tim thai nhi

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Hội chứng Noonan

- Có thể trông giống TS
 - CH
 - Phù thai
- Dị tật tim
 - Hẹp động mạch phổi
- Tay chân ngắn
- RASopathy di truyền trội trên NST thường với bộ NST bình thường
 - Cần phân tích microarray để chẩn đoán
- Nam:Nữ = 1:1

Trisomy 21 (Hội chứng Down)

- Da gáy dày thường gặp hơn CH
 - Đôi khi thấy phù thai nhưng hiếm gặp hơn
- ↑ NT trong quý 1
 - Tăng ít hơn so với TS
 - Không có xương mũi
 - Dòng chảy trong DV bất thường
- Các marker nhỏ liên quan (không điển hình cho TS)
 - Nốt tăng âm trong tim
 - Ruột tăng âm
 - Giãn não thất nhẹ

- Giãn bề thận nhẹ
- Xương cánh tay/xương đùi ngắn
- Các bất thường lớn đặc trưng
- Kênh nhĩ thất
- Teo tá tràng
- Nam:Nữ = 1:1

U bạch huyết ở ngực hoặc cổ

- Khối dạng nang ở thành ngực
- Thường ở nách nhưng có thể ở bất kỳ vị trí nào
- Thường lớn có vách ngăn
- Thâm nhiễm
- U bạch huyết vùng cổ bên thường ở một bên và không phù thai
- Không liên quan với lệch bội
- Nam:Nữ = 1:1

BỆNH HỌC

Đặc điểm chung

- **Di truyền học**
- 40-50% monosomy X
- Mất hoàn toàn 1 NST X
- 15-20% thể khảm
- 45,X/46,XX phổ biến nhất

– 45,X/46,XY (rối loạn phát triển tuyến sinh dục hỗn hợp hiếm gặp)

○ Các biến thể khác (20%)

– Mất nhánh dài của X = Mất đoạn Xq

– Mất nhánh ngắn của X = Mất đoạn Xp

– Nhiễm sắc thể vòng (Ring chromosome)

– Sự hiện diện vật chất di truyền Y

– Ví dụ về các biến thể liên quan đến TS

□ 45,X/46, isoXq; 45,X/46, isoXp; 46,X,r(X)/46,XX

○ Mức độ nặng của các triệu chứng gần như tương quan với mức độ thiếu hụt vật chất di truyền NST X

CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG

Biểu hiện kiểu hình

• Các dấu hiệu/triệu chứng hay gặp nhất

○ Phần lớn TS được chẩn đoán trước sinh nhờ các dấu hiệu trên siêu âm

○ Phát hiện TS bằng sàng lọc DNA tự do hay còn gọi là xét nghiệm tiền sản không xâm lấn (NIPT)

– Giá trị tiên đoán dương (PPV) chỉ 26%

□ So với PPV 91% của T21

□ Do đó, nhiều chẩn đoán TS dương tính giả

– Tỷ lệ phát hiện 89%

– Tất cả các trường hợp cần được xác nhận lại bằng xét nghiệm chẩn đoán

- Chọc ối
- Sinh thiết gai nhau (CVS)
 - Kết quả sàng lọc quý 1 khác
 - ↑↑ NT
 - ± dòng chảy trong DV đảo ngược
 - ↓ protein-A huyết tương liên quan đến thai kỳ (PAPP-A)
 - ↑ protein gonadotropin màng đệm người (hCG)
 - Kết quả xét nghiệm sàng lọc huyết thanh mẹ trong quý 2 bất thường
 - Tỷ lệ phát hiện TS là 80%
 - ↓ α -fetoprotein (AFP)
 - ↓ estriol
 - ↓ hCG nhưng ↑ hCG nếu bị phù thai
 - ↓ inhibin nhưng ↑ inhibin nếu bị phù thai
- Các dấu hiệu/triệu chứng khác
 - Thai chết
 - Thiếu ối do rối loạn chức năng tim và thận

Dịch tể học

- Không liên quan với tuổi mẹ cao (AMA)
- Trong hầu hết các trường hợp là nữ
- Bất thường NST giới tính thường gặp nhất ở nữ
- Tỷ lệ mắc khi sinh: 1:2.000 bé gái

○ 75% trong số 45,X, sảy thai tự phát trong quý 1 hoặc 2

– 15% sảy thai tự phát bị TS

○ Nguy cơ chu sinh đôi với thai nhi sau quý 2

– ↑ tỷ lệ sinh non (20%)

– ↑ tỷ lệ mô lấy thai (44%)

Diễn tiến tự nhiên và Tiên lượng

• Kiểu hình rất đa dạng do bộ NST khác nhau

○ Các đặc điểm được quyết định bởi sự thiếu hụt một bản sao (haploinsufficiency) của các gen khác nhau trên NST X

○ Đã xác định được vai trò của gen SHOX gây tầm vóc thấp

○ Ít bệnh đi kèm hơn trong các bộ NST thể khảm

• Đặc điểm kiểu hình cổ điển

○ Tầm vóc thấp

○ Cổ có màng

○ Ngực rộng

○ Vẹo khuỷu vào trong (cubitus varus) và chân chữ X (genu valgum)

○ Xương đốt bàn tay/bàn chân thứ 4 ngắn

• Các bất thường liên quan ở những người sống sót

○ Bệnh nội tiết

– Bệnh đái tháo đường loại 1 và 2

– Viêm tuyến giáp

- Phù niêm
- Suy sinh dục do tăng gonadotropin
- Vô sinh
- Hội chứng chuyển hóa
- Loãng xương
 - Bệnh tim mạch (chiếm phần lớn nguyên nhân gây tử vong sớm ở TS)
- Hẹp eo động mạch chủ, van động mạch chủ hai mảnh, giãn động mạch chủ
 - Nguy cơ bóc tách động mạch chủ tăng theo tuổi
- Xơ vữa động mạch
- Tăng huyết áp
- Bệnh mạch máu hệ thần kinh trung ương
 - Rối loạn tự miễn
- Viêm độ thấp (low-grade) kèm theo
 - Rối loạn chức năng gan
 - Bệnh viêm ruột (Inflammatory bowel disease)
 - IQ ngôn ngữ bình thường
 - Chậm phát triển kỹ năng vận động
- Nguy cơ về khối u (↑ nhẹ trong hầu hết các nghiên cứu)
 - Khối u hệ thần kinh trung ương lành tính và ác tính
 - Ung thư đường tiêu hóa
 - Ung thư hắc tố da (Melanoma) và các ung thư da khác

- **Giám** nguy cơ ung thư vú

Điều trị

- Điều trị trước sinh tùy theo các bất thường
 - Dẫn lưu dịch
 - Tiên lượng khi có phù thai rất xấu
 - Hồi sức hô hấp khi sinh
- Những người sống sót được hưởng lợi khi có sự chăm sóc đa chuyên khoa
 - Liệu pháp thay thế hormone cho các rối loạn nội tiết
 - Theo dõi các khối u

BẢNG KIỂM CHẨN ĐOÁN

Xem xét

- Nghi ngờ chẩn đoán khi thai nhi có CH hoặc NT rất lớn

Các điểm cần lưu ý

- Tất cả phụ nữ có thai nhi bị CH nên được tư vấn di truyền ngay
- Cân nhắc siêu âm tim thai trong mọi trường hợp CH

Tài liệu tham khảo

1. Berglund A et al: The epidemiology of sex chromosome abnormalities. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 184(2):202-15, 2020
2. Bianchi DW: Turner syndrome: New insights from prenatal genomics and transcriptomics. Am J Med Genet C Semin Med Genet. ePub, 2019
3. Gravholt CH et al: Turner syndrome: mechanisms and management. Nat Rev Endocrinol. 15(10):601-14, 2019

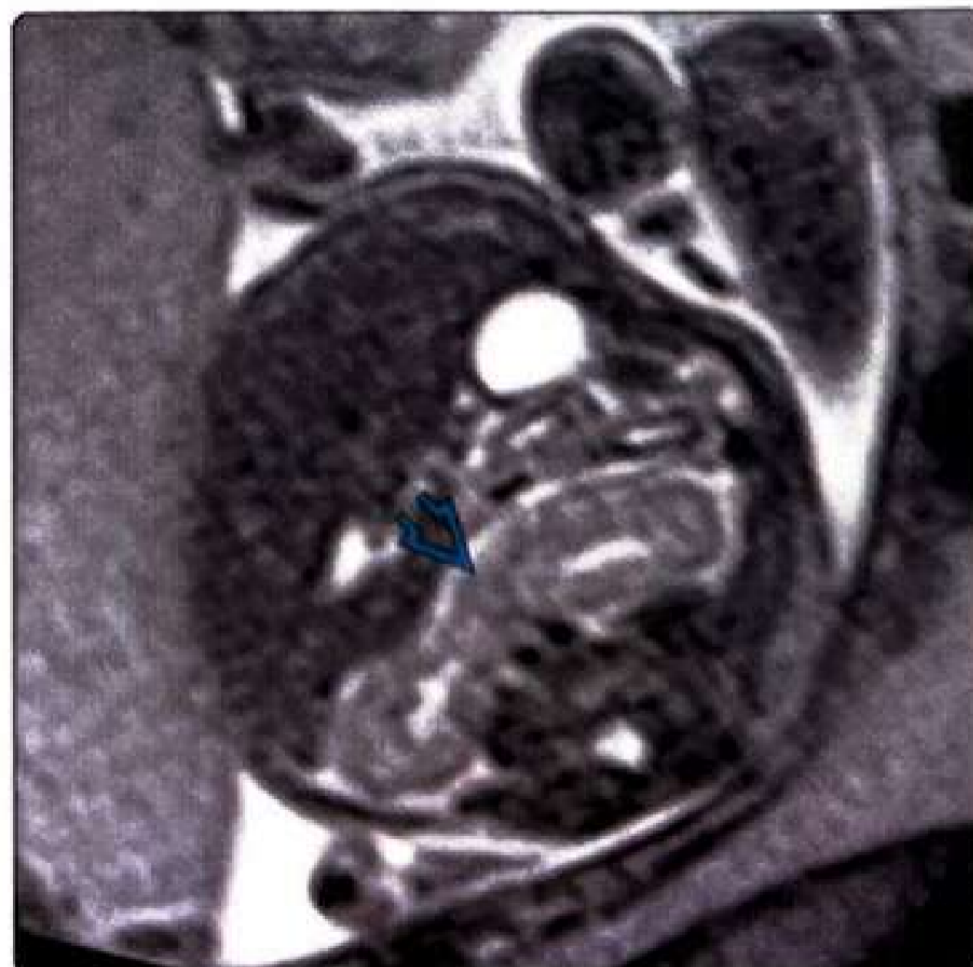
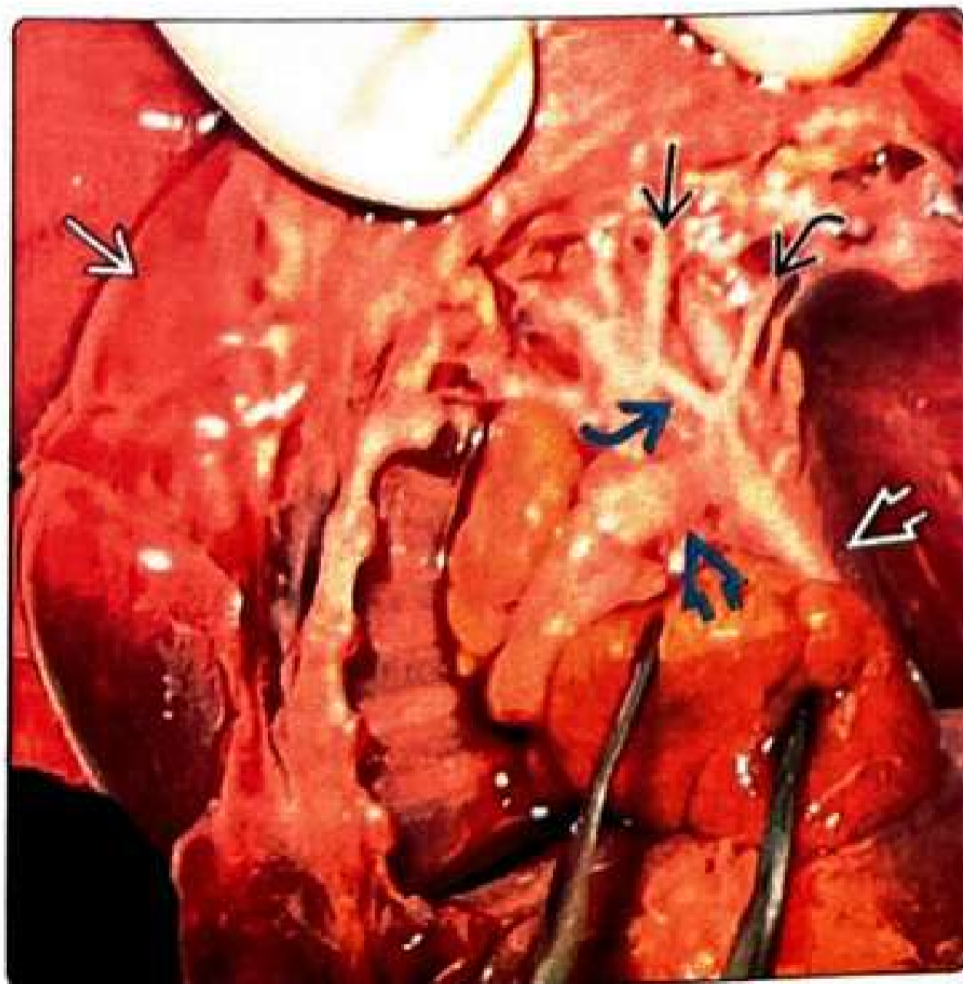
4. Dotters-Katz SK et al: The effects of turner syndrome, 45,x on obstetric and neonatal outcomes: a retrospective cohort evaluation. Am J Perinatol. 33(12):1152-8, 2016



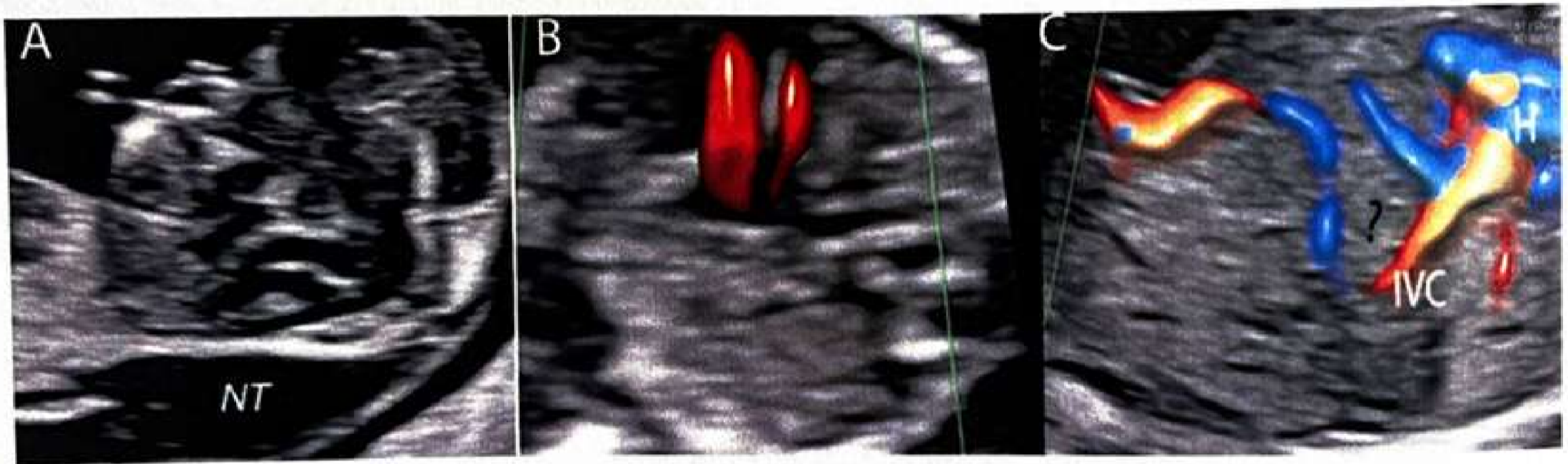
(Trái) Ở thai nhi mắc hội chứng Turner thể khảm này, nếp gấp da gáy dày kèm theo một lượng dịch nhỏ ➡️ đáp ứng tiêu chuẩn của nang bạch huyết nhỏ. Dấu hiệu khác còn lại là thận ú nước nhẹ. **(Phải)** Lúc 36 tuần tuổi, ở cùng một thai nhi, dịch đã thoái triển và thay vào đó là một lượng lớn mỡ ở gáy ➡️. Trong hội chứng Turner, siêu âm theo dõi là rất quan trọng để tìm kiếm tình trạng phù thai đang phát triển và đôi khi, như đã thấy trong trường hợp này, nang bạch huyết có thể thoái triển.



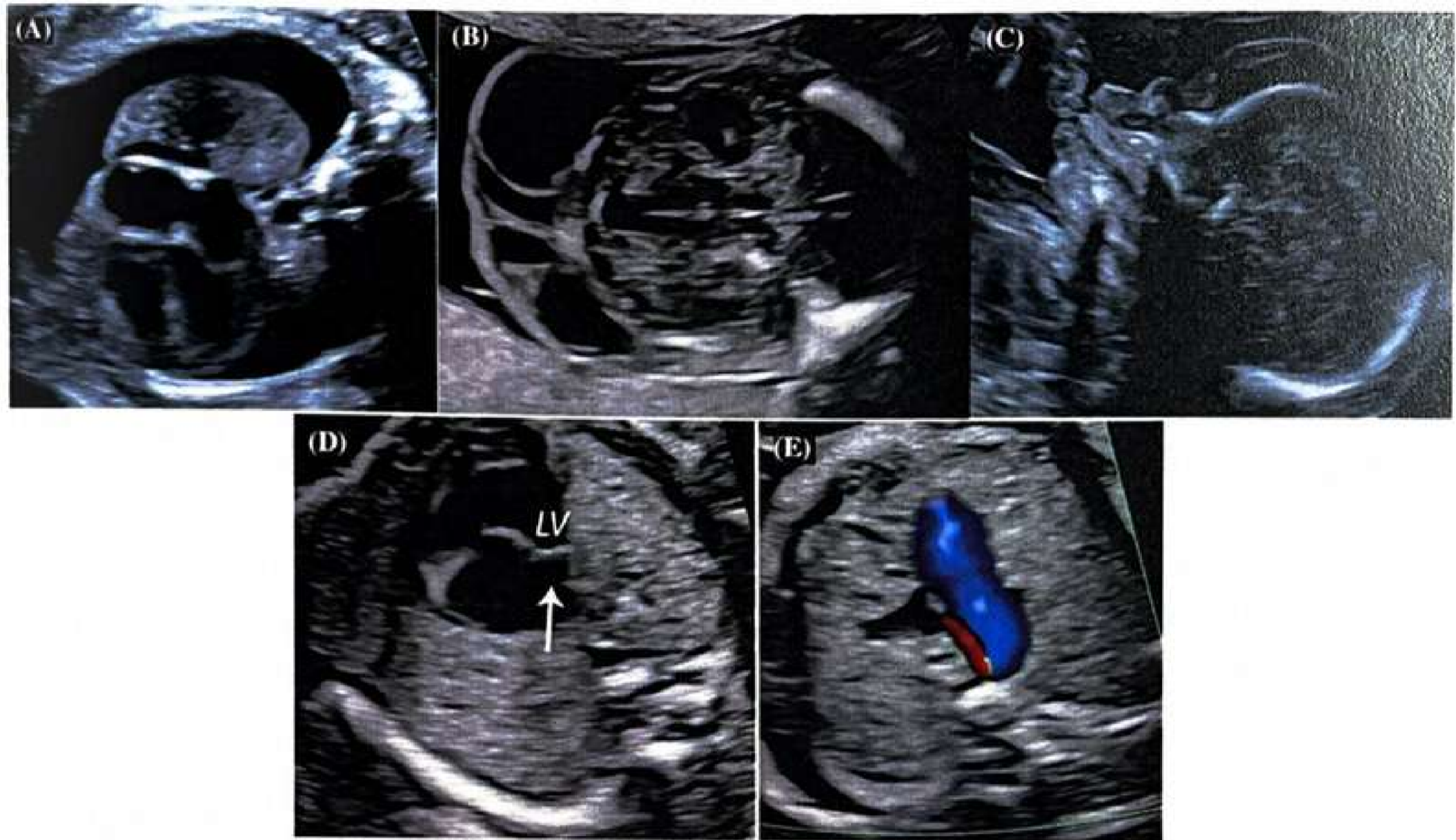
(Trái) Ở thai nhi mắc hội chứng Turner này, nếp gấp da gáy dày và chỉ có nang nhỏ ➔. Không phải tất cả thai nhi mắc hội chứng Turner đều có nang lớn. (Phải) Mặt cắt ngang ngực ở cùng một thai nhi cho thấy tràn dịch màng phổi hai bên ➔ và thất trái nhỏ ⇨ so với thất phải ⇨. Hẹp eo động mạch chủ đã được chẩn đoán trên siêu âm tim thai nhi. Dị dạng bạch huyết và bất thường động mạch chủ là các dấu hiệu đặc trưng của hội chứng Turner.



(Trái) Khám nghiệm tử thi cho thấy một phần nang bạch huyết lớn ➡. Phẫu tích đường thoát cho thấy hẹp eo động mạch chủ nặng ➡ giữa động mạch cảnh trái ➡ và động mạch dưới đòn trái ➡. Động mạch chủ đoạn xa ➡ được tái tạo từ ống động mạch ➡. Tắc nghẽn đường thoát tim trái là dấu hiệu thường gặp trong hội chứng Turner. **(Phải)** MR T2 ở mặt cắt ngang cho thấy thận móng ngựa, một dị tật thường gặp trong hội chứng Turner. Cực dưới hai thận kết nối với nhau qua một eo mô thận ➡.



13.8 Hội chứng Turner ở thai nhi trong quý 1. (A) NT > bách phân vị thứ 99. (B) Bất cân đối tâm thất thấy rõ ở mặt cắt bốn buồng. (C) Bất sản ống tĩnh mạch (?).



Hình 13.9 Hội chứng Turner ở thai nhi trong quý 2. (A) Phù thai lan tỏa, mặt cắt bốn buồng cho thấy tràn dịch màng phổi hai bên và phù dưới da nặng ở ngực. (B) Nang bạch huyết có vách. (C) Phù trước trán. (D) Hội chứng thiếu sản tim trái: mặt cắt bốn buồng cho thấy thất trái (LV) thiếu sản nặng và teo van hai lá (mũi tên). (E) Hẹp eo động mạch chủ: mặt cắt ba mạch máu cho thấy thiếu sản nặng cung động mạch chủ, ngoài ra còn thấy dòng chảy ngược trên Doppler màu.