

## CA LÂM SÀNG BỆNH HIẾM GẶP: U LOẠN MÀM Ở BỆNH NHÂN CÓ HỘI CHỨNG TURNER THỂ KHẨM 46XY/45X

Trần Đình Hà<sup>1</sup>, Hàn Văn Bạ<sup>1</sup>, Trịnh Quang Diện<sup>1</sup>,  
Nguyễn Đức Hải<sup>1</sup>, Mai Văn Lạc<sup>1</sup>, Ninh Công Vi<sup>1</sup>, Đào Thị Nguyên Lê<sup>\*</sup>

### TÓM TẮT:

Hội chứng Turner là hội chứng bất thường nhiễm sắc thể giới tính thường gặp nhất với tần suất khoảng 1/2000 - 2500 trong số những trẻ gái sinh ra sống, đặc trưng bởi sự mất hoặc bất thường cấu trúc của một nhiễm sắc thể X. Sự tồn tại của nhiễm sắc thể Y ở những trẻ gái hội chứng Turner làm tăng nguy cơ xuất hiện u tế bào mầm ác tính, trên lâm sàng bệnh rất hiếm gặp. Chúng tôi thông báo một trường hợp bệnh hiếm nói trên đã gặp tại Bệnh viện Đa khoa Phương Đông. Bệnh nhân 26 tuổi kiểu hình nữ, tiền sử vô kinh, vào viện vì đau bụng, khám lâm sàng thấy có u vùng hạ vị lệch phải, xét nghiệm nhiễm sắc thể có hội chứng Turner thể khảm mos 46, XY[25], 45X[9], MRI bụng hình ảnh u lớn vị trí buồng trứng phải, sinh thiết kim dưới siêu âm kết quả giải phẫu bệnh Dysgerminoma (u loạn mầm). Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt khối u, cắt tử cung toàn bộ và mạc nối lớn, kết quả giải phẫu bệnh sau mổ: Dysgerminoma (u loạn mầm). Cuộc mổ thành công, hậu phẫu ổn định, hiện đang được đánh giá để hóa trị bổ trợ.

**Từ khóa:** Hội chứng Turner, thể khảm, u nguyên bào sinh dục, u loạn mầm, u tế bào mầm.

## A CASE REPORT OF RARE DISEASE: DYSGERMINOMA IN A PATIENT WITH 45X/46XY TURNER SYNDROME MOSAICISM

### ABSTRACT:

Turner syndrome is the most common sex chromosomal abnormalities, that affects an estimated 1/2000 - 2500 live female births, resulting from the absence or structural abnormality of one X chromosome. The presence of Y chromosome material in girls with Turner syndrome confers an increased risk of malignant germ cell tumor, the disease is clinically very rare. We describe an unusual presentation of case identified at Phuong Dong General Hospital. The patient, a 26 year - old patient with female phenotype and a history of amenorrhea, was admitted with abdominal pain. Clinical

<sup>1</sup> **Bệnh viện Đa khoa Phương Đông**

<sup>\*</sup>Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Nguyên Lê

Email: ledtn@phuongdonghospital.vn

Ngày nhận bài: 22/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 30/8/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

examination revealed a mass in the right lower quadrant. Cytogenetic analysis identified a mosaic Turner syndrome with karyotype 46, XY [25], 45X [9]. Abdominal MRI demonstrated a large mass in the right ovary and ultrasound-guided biopsy confirmed the presence of dysgerminoma. The patient underwent tumor debulking, a total hysterectomy and omentectomy. The histopathology result is dysgerminoma. The surgery was successful, and the patient is currently stable and being assessed for adjuvant chemotherapy.

**Keywords:** Turner syndrome, mosaic, gonadoblastoma, dysgerminoma, germ cell tumor.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Turner là một rối loạn vật chất di truyền do những căn nguyên khác nhau gây nên. Ở giai đoạn phôi thai, tỷ lệ các thai hội chứng Turner bị sảy tự nhiên tới 99,8%, vì thế các bệnh nhân hội chứng Turner sau này chỉ là số rất ít còn sống sót. Biểu hiện lâm sàng điển hình như sau: Người lùn, cổ ngắn, có nếp da cổ, tóc mọc thấp, giới tính thứ cấp không phát triển, bộ phận sinh dục nữ tính, thường không có lông sinh dục, vô kinh hoặc thiếu kinh, vô sinh. Nguyên phân của hội chứng Turner chủ yếu là do bộ nhiễm sắc thể (NST) thiếu 1 NST X, công thức karyotyp là 45,X (chiếm khoảng 50% tổng số bệnh nhân hội chứng Turner), số còn lại là các thể bệnh khảm (trong cơ thể có đồng thời hai hay nhiều dòng tế bào trong đó có dòng tế bào 45,X) [1].

Trong số bệnh nhân thể khảm có loại rất hiếm gặp (chiếm tỷ lệ 5% tổng số bệnh nhân hội chứng Turner) bao gồm dòng tế bào 45,X với dòng tế bào 46 NST trong đó có chứa NST Y hoặc có NST chứa gen TDF đặc hiệu của NST Y. Các trường hợp khảm này bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng rất đa dạng: cơ quan sinh dục ngoài hoặc tuyến sinh dục có thể biểu hiện là nam, hoặc mơ hồ giới tính, hoặc biểu hiện hoàn toàn là nữ. Đây là một trong những hội chứng bệnh lý chất liệu di truyền rất hiếm gặp.

Sự tồn tại của nhiễm sắc thể Y làm tăng nguy cơ xuất hiện u nguyên bào sinh dục (gonadoblastoma) ở 12% trường hợp, một khối u tế bào mầm lành tính có nguy cơ cao chuyển dạng thành ác tính: Dysgerminoma trong 50%

trường hợp, ngoài ra còn các thể u tế bào mầm ác tính khác: u túi noãn hoàng, u quái chưa trưởng thành (immature teratoma), ung thư biểu mô phôi (embryonal carcinoma), ung thư biểu mô màng đệm (choriocarcinoma). Do đó, phẫu thuật cắt tuyến sinh dục dự phòng hai bên nên được thực hiện ở trẻ gái có hội chứng Turner thể khảm có vật liệu nhiễm sắc thể Y. Xét nghiệm nhiễm sắc thể được khuyến cáo ở tất cả bệnh nhân phát hiện u nguyên bào sinh dục trong phẫu thuật, phụ nữ trẻ tuổi có khối u buồng trứng và vô kinh nguyên phát hoặc bất thường ở cơ quan sinh dục.

Chúng tôi thông báo một trường hợp u loạn mầm ở một bệnh nhân 26 tuổi với hội chứng Turner thể khảm có nhiễm sắc thể Y có biểu hiện vô kinh nguyên phát. Đây là một trường hợp hiếm gặp, do phát hiện muộn hội chứng rối loạn phát triển tuyến sinh dục (Gonadal dysgenesis). Hội chứng này thường phát hiện trước tuổi thành niên.

## 2. BÁO CÁO CA BỆNH

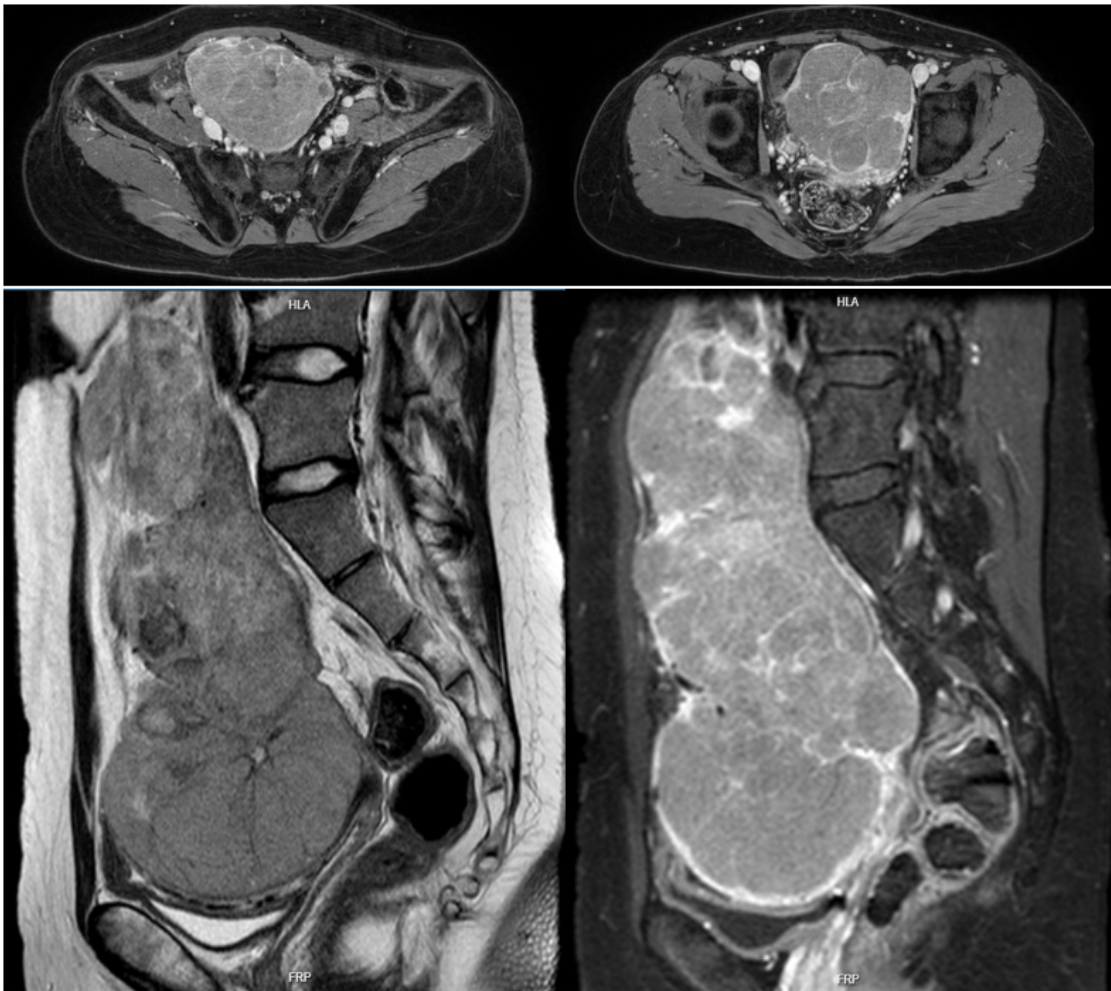
Bệnh nhân 26 tuổi có kiểu hình nữ, vào viện vì xuất hiện đau bụng âm ỉ hạ vị. Khai thác tiền sử, bệnh nhân chưa từng xuất hiện kinh nguyệt, đã quan hệ tình dục, không mắc bệnh lý khác, gia đình có bố mẹ sức khỏe bình thường, có một chị gái lấy chồng sinh con bình thường. Cách vào viện 2 ngày bệnh nhân xuất hiện đau bụng âm ỉ hạ vị lệch phải kèm theo sờ thấy khối lớn, không nôn, không sốt, không gây sút cân, đại tiểu tiện bình thường, đến khám tại Bệnh viện Đa khoa Phương Đông.

Khám lâm sàng bệnh nhân cao 153 cm, cân

nặng 49 kg, có khối u lớn vùng hạ vị lệch phải, kích thước lớn lên đến trên rốn, khối u cứng chắc, di động hạn chế. Khám phụ khoa âm hộ, âm đạo bình thường, cổ tử cung không thấy tổn thương, khối u lớn vùng tiểu khung chèn vào thành âm đạo gây dẹt cổ tử cung. Về đặc điểm giới tính thứ phát, bệnh nhân được đánh giá theo thang điểm Tanner 4 (núm vú và quần vú nhô cao hơn mô

vú, lông mu kiểu người trưởng thành, nhưng phân vùng nhỏ hơn ở người trưởng thành).

Bệnh nhân được chỉ định chụp cộng hưởng từ vùng tiểu khung thấy khối tổ chức đặc vùng tiểu khung kích thước 73×90×168 mm. Không quan sát thấy hình ảnh tử cung buồng trứng bình thường.



*Hình 1: Hình ảnh khối u trên cộng hưởng từ bờ đa cung thùy múi, có vỏ bao quanh ranh giới rõ. Sau tiêm khối ngấm thuốc vừa, có vài ổ nhỏ không ngấm thuốc, khối đè đẩy bàng quang, các quai ruột, phát triển lên trên rốn nhưng không xâm lấn tổ chức xung quanh*

Các xét nghiệm chức năng gan, thận, công thức máu, đông máu cơ bản bình thường.

*Bảng 1: Kết quả xét nghiệm các chỉ điểm ung thư và các hormon sinh dục trong máu*

| Chỉ số      | Kết quả       | Chỉ số bình thường                                                                                                            |
|-------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| bHCG        | 23,47 mIU/ml  | < 5                                                                                                                           |
| CA125       | 10,6 U/ml     | < 35                                                                                                                          |
| CEA         | < 0,003 ng/ml | < 4,7                                                                                                                         |
| AFP         | 1,74 ng/ml    | < 7                                                                                                                           |
| LDH         | 766,67 U/l    | 135 - 214                                                                                                                     |
| AMH         | 0.069 ng/ml   | 2,0 - 6,8                                                                                                                     |
| FSH         | 53,39 mIU/ml  | Giai đoạn thể nang: 3,5 - 12,5, đỉnh rụng trứng: 4,7 - 21,5, giai đoạn hoàng thể: 1,7 - 7,7, giai đoạn mãn kinh: 25,8 - 134,8 |
| LH          | 20,91 mIU/ml  | Giai đoạn thể nang: 2,4 - 12,6, đỉnh rụng trứng: 14 - 95,6, giai đoạn hoàng thể: 1 - 11,4, giai đoạn mãn kinh: 7,7 - 58,5     |
| Estradiol   | < 5 pg/ml     | Giai đoạn thể nang: 12,4 - 233, đỉnh rụng trứng: 41 - 398, giai đoạn hoàng thể: 22,3 - 341, giai đoạn hậu mãn kinh: 5 - 138   |
| Testosterol | 0,193 nmol/l  | 0,29 - 1,67                                                                                                                   |

Kết quả giải phẫu bệnh sinh thiết khối u dưới siêu âm: U loạn mầm (Dysgerminoma).

Chụp CT, MRI, Siêu âm, xét nghiệm đánh giá toàn thân: Hiện chưa phát hiện tổn thương di căn xa.

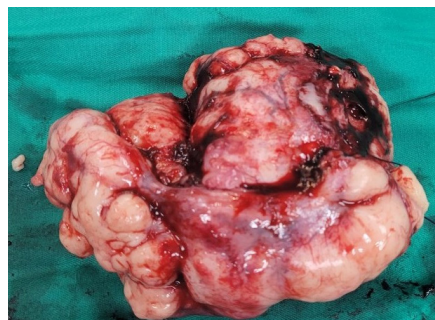
Chẩn đoán trước mổ: Ung thư loạn mầm buồng trứng phải. Hiện chưa có di căn xa.

Bệnh nhân đã được hội chẩn liên chuyên khoa: Ung bướu, giải phẫu bệnh, chẩn đoán hình ảnh, ngoại khoa và gây mê hồi sức, kết luận: Có chỉ định và đủ điều kiện phẫu thuật.

Mô tả trong mổ: Khối u lớn buồng trứng phải xâm lấn một phần vào thành bụng bên phải, mạc

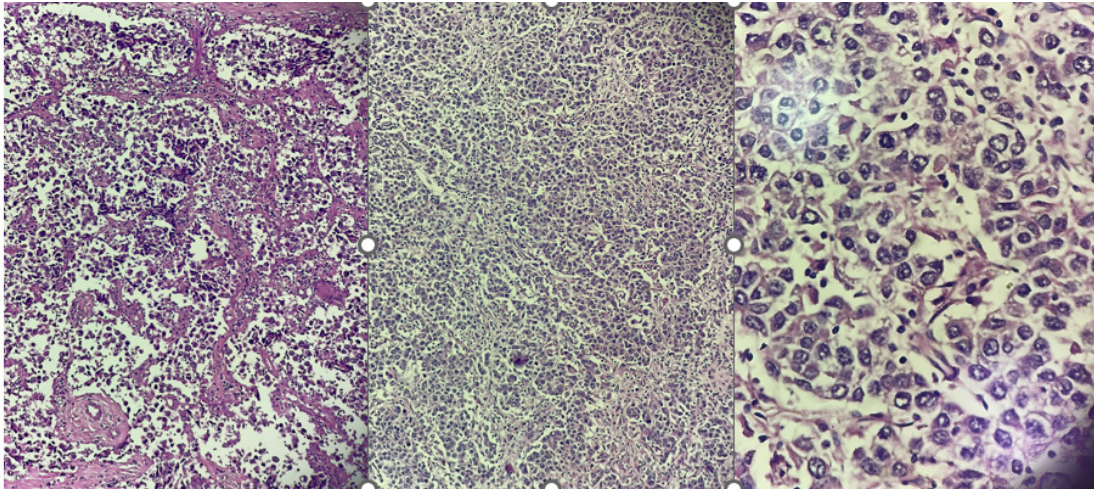
nổi, mặt trên và sau khối u dính vào mạc treo ruột non và thành ruột non, xâm lấn xuống tạo khối u ở vị trí tử cung, buồng trứng trái teo nhỏ như một sợi dây chằng. Phức mạc thành bụng, cơ hoành, không có nhân di căn. Tuy nhiên, do u xâm lấn vào thành bụng, mạc treo... nên không thể bảo đảm cắt bỏ hoàn toàn lấy hết được tổ chức u.

Phẫu thuật thì 1: Gỡ dính và cắt khối u buồng trứng phải, thì 2: Do u xâm lấn và phát triển xuống dưới toàn bộ tử cung là một khối u dễ chảy máu, cắt toàn bộ tử cung, đóng móm âm đạo, cắt toàn bộ mạc nối lớn.



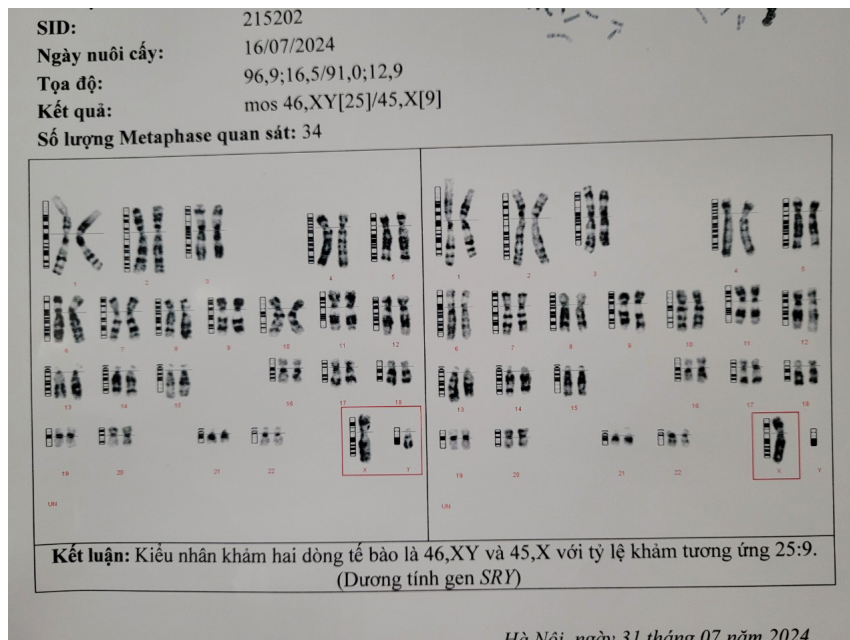
*Hình 2: Hình ảnh đại thể, bên phải: U xâm lấn tử cung tạo thành khối dễ chảy máu, kích thước 10 cm; bên trái: Khối u buồng trứng phải 12 cm*

Hình ảnh mô bệnh học sau mổ của khối buồng trứng phải và khối tử cung cũng giống sinh thiết trước mổ là Dysgerminoma (U loạn mầm).



Hình 3: Hình ảnh vi thể: trên các mảnh sinh thiết thấy bên cạnh các đám hoại tử rộng là mô u gồm dày đặc các đám, các ổ tế bào u, cách nhau bởi các dải mô đệm hẹp trong đó có xâm nhập các lympho bào. Các tế bào u lộn xộn, nhân khá lớn, tương đối không đều, thô, tăng sắc, bào tương khá rộng, sáng

Kết quả nhiễm sắc thể đồ: mos46, XY 46,XY và 45,X với tỷ lệ tương ứng 25:9. Dương tính gen SRY.



Hình 4: Kết quả nhiễm sắc thể đồ (Karotype)

Sau phẫu thuật người bệnh tiến triển tốt, hậu phẫu ổn định. Xem xét đánh giá tiếp tục điều trị hóa chất toàn thân hỗ trợ sau mô dự kiến phác đồ BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin).

### 3. BÀN LUẬN

U tế bào mầm là loại u buồng trứng hay gặp nhất xuất hiện ở trẻ em và thanh thiếu niên và phần lớn các trường hợp đều lành tính. Trường hợp lành tính chủ yếu là u quái trưởng thành. Trong nhóm ác tính u loạn mầm và u túi noãn hoàng là nhóm phổ biến nhất, ngoài ra còn có ung thư biểu mô phôi, ung thư biểu mô màng đệm, u quái ác tính, u tế bào mầm hỗn hợp,...

Biểu hiện phổ biến của bệnh nhân u tế bào mầm ở buồng trứng là xuất hiện khối u ở bụng dưới và đau bụng âm ỉ kéo dài hoặc có các biến chứng của chèn ép hay vỡ, xoắn khối u. Trên MRI u loạn mầm thường biểu hiện dưới dạng khối u chứa nhiều tiểu thùy được chia thành các vách ngăn do xơ mạch, có thể chứa canxi hóa, ổ xuất huyết hoặc vùng hoại tử. Trong trường hợp u loạn mầm, nồng độ hCG hiếm khi cao, AFP thường bình thường (hay tăng trong u túi noãn hoàng), LDH là chất chỉ điểm đáng tin cậy có khả năng được sử dụng để theo dõi và đánh giá đáp ứng điều trị.

Trong hầu hết trường hợp u tế bào mầm ác tính, phẫu thuật là phương pháp quan trọng nhất với mục đích chẩn đoán mô bệnh học, điều trị bệnh và đánh giá phân loại giai đoạn. Phẫu thuật tiêu chuẩn với ung thư buồng trứng gồm cắt toàn bộ tử cung và 2 phần phụ, tuy nhiên vì u tế bào mầm chủ yếu xảy ra ở trẻ em và phụ nữ trẻ tuổi nên có thể cân nhắc bảo tồn tử cung và buồng trứng bên không có u trong trường hợp giai đoạn sớm. Trong trường hợp bệnh giai đoạn tiến triển, nhiều bằng chứng cho thấy phẫu thuật lấy tối đa với các tổn thương còn sót lại nhỏ hơn 2 cm cho thấy tỷ lệ đáp ứng sau hóa trị cao hơn và thời gian sống thêm tốt hơn so với những bệnh nhân

không thể cắt bỏ tối đa. Một nghiên cứu hồi cứu cho thấy không thấy có sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa những bệnh nhân có hoặc không có vết hạch. Tuy nhiên, hạch bạch huyết là một yếu tố tiên lượng xấu. Điều trị hóa chất hỗ trợ sau phẫu thuật nên được thực hiện với hầu hết bệnh nhân u tế bào mầm ác tính, phác đồ hay được lựa chọn là BEP từ 3 đến 4 chu kỳ cho kết quả rất khả quan. Tuy nhiên, độc tính của phác đồ này khá đáng kể cần được theo dõi và đánh giá chặt chẽ: độc tính muộn lên phổi (bleomycin), rối loạn sinh tủy (etoposid) và độc tính thận và thần kinh (cisplatin).

Tiên lượng bệnh liên quan đến giai đoạn bệnh và các chỉ điểm khối u. Trong một nghiên cứu 148 phụ nữ có u tế bào mầm ác tính, tỷ lệ sống thêm sau 5 năm là 100% với giai đoạn IC, 85% với giai đoạn II, 79% với giai đoạn III, 71% với giai đoạn IV. Bệnh nhân có bhCG và AFP tăng cao có khả năng tử vong gần gấp 5 lần so với những bệnh nhân có các chỉ điểm này bình thường [2].

Ca lâm sàng của chúng tôi vào viện vì phát hiện khối u tiểu khung và còn kèm theo triệu chứng vô kinh nguyên phát. Đặc điểm kiểu hình bên ngoài là nữ với thang điểm Tanner 4, bệnh nhân không có các biểu hiện bất thường khác của hội chứng Turner. Bệnh nhân cao 153 cm, đã tốt nghiệp đại học, qua các xét nghiệm cũng không thấy các bất thường hay dị tật về tim, thận và xương. Kết quả nhiễm sắc thể đồ máu ngoại vi được thực hiện cho kết quả 46XY, 45XO. Các xét nghiệm máu nồng độ estrogen và testosterone và AMH đều thấp và LH, FSH tăng do cơ chế điều hòa ngược cho thấy sự suy giảm chức năng sinh dục. Trong phẫu thuật quan sát thấy vì khối u xâm lấn tử cung nhưng vẫn có thể nhìn thấy vòi trứng bên phải cho thấy có khả năng bệnh nhân vẫn có tử cung trước đó, cơ quan sinh dục ngoài gồm âm hộ, âm đạo bình thường, tuy nhiên tuyến vú và lông mu kém phát triển (do thiếu hụt estrogen và testosterone).

Thế khảm 46XY/45XO chiếm 10÷12% trong

hội chứng Turner 3, do nhiễm sắc thể Y có thể bị mất trong quá trình nhân đôi DNA và phân chia tế bào của một tế bào dẫn đến thai nhi có 2 dòng tế bào cùng phát triển. Kiểu hình có thể rất thay đổi từ điển hình của hội chứng Turner, đến giới tính không rõ ràng về bộ phận sinh dục, đến kiểu hình nam bình thường bị vô sinh. Bệnh nhân trong trường hợp này có kiểu hình nữ. U nguyên bào sinh dục (Gonadoblastoma-GB) có bản chất là tổn thương tiền ung thư, loạn sản tế bào mầm lành tính bao gồm tế bào mầm và các tế bào dây sinh dục, thường xuất hiện ở những trường hợp có khả năng nhiễm sắc thể Y hoặc có loạn sản tuyến sinh dục đơn thuần (pure gonadal dysgenesis) như hội chứng Swyer (46XY, kiểu hình nữ) [4]. Nguy cơ phát triển GB ở những trường hợp này ước tính khoảng 15÷30%. U loạn mầm xuất hiện ở 50% trường hợp GB chuyển dạng ác tính. Gen SRY (Sex determining region on Y chromosome) được làm thường quy để xác định sự có mặt của nhiễm sắc thể Y tuy nhiên vẫn chưa xác định được gen SRY có liên quan đến việc làm tăng nguy cơ xuất hiện u nguyên bào sinh dục. Trong những trường hợp có nhiễm sắc thể Y hoặc cấu trúc phân tử liên quan, việc phẫu thuật cắt bỏ các tuyến sinh dục dự phòng (bao gồm buồng trứng, vòi trứng) là cần thiết do nguy cơ xuất hiện bệnh ác tính. Các trường hợp tương tự đã được báo cáo hầu hết bệnh nhân được phát hiện trước hoặc trong tuổi dậy thì và được phẫu thuật khối u dự phòng và tình cờ phát hiện là u ác tính qua kết quả giải phẫu bệnh [5], [6]. Trường hợp của chúng tôi bệnh nhân đến ở tuổi trưởng thành, khối u đã trở thành ác tính và có dấu hiệu xâm lấn tiểu khung và xung quanh. Tuy nhiên, chưa có di căn xa và trong phẫu thuật cũng chưa thấy xuất hiện hạch chậu về mặt đại thể. Do đó, theo phân loại FIGO bệnh nhân được đánh giá giai đoạn IIB.

#### 4. KẾT LUẬN

Ca lâm sàng trên là trường hợp ung thư buồng trứng thể u loạn mầm (Dysgerminoma) trên bệnh

nhân có hội chứng Turner thể khảm, bệnh hiếm gặp. Những trường hợp Turner thể khảm nhiễm sắc thể Y, u buồng trứng có nguy cơ phát triển thành ác tính cần được phát hiện sớm và được phẫu thuật dự phòng tránh bệnh ác tính. Các rối loạn phát triển giới tính hoặc rối loạn di truyền cần được phát hiện sớm, được tư vấn di truyền, và cần có sự kết hợp chẩn đoán và điều trị của nhiều chuyên khoa để đem lại kết quả tốt nhất cho người bệnh.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Phan Thị Hoan, Hoàng Thu Lan (2006), Chẩn đoán xác định hội chứng Turner khảm 45,X/46XY bằng kỹ thuật di truyền tế bào và phân tử, Tạp chí nghiên cứu y học Phụ trương 40(1)-2006 trang 58-63.
- [2]. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment - PubMed. Accessed August 8, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17050871/>.
- [3]. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. 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. 2017; 177 (3):G1-G70. doi:10.1530/EJE-17-0430.
- [4]. Coyle D, Kutasy B, Han Suyin K, et al. Gonadoblastoma in patients with 45,X/46,XY mosaicism: A 16-year experience. J Pediatr Urol. 2016; 12 (5):283.e1-283.e7. doi:10.1016/j.jpuro.2016.02.009.

- [5]. Dowlut-McElroy T, Vilchez DA, Taboada EM, Strickland JL. Dysgerminoma in a 10-Year Old with 45X/46XY Turner Syndrome Mosaicism. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2019; 32(5):555-557. doi:10.1016/j.jpag.2019.06.008.
- [6]. Yüce Ö, Döğ er E, Çelik N, et al. Gonadoblastoma with Dysgerminoma in a Phenotypically Turner-Like Girl with 45,X/46,XY Karyotype. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015; 7 (4):336-339. doi:10.4274/jcrpe.2022.