

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ DẠNG BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ Ở NHỮNG BỆNH NHÂN VÔ KINH

Hoàng Thị Ngọc Lan⁽¹⁾, Nguyễn Thị Thủy⁽¹⁾, Nguyễn Thị Tuyết Nhung⁽²⁾, Nguyễn Ngân Hà⁽¹⁾

(1) Đại học Y Hà Nội, (2) Bệnh viện Phụ sản Trung ương

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Vô kinh (VK) là một triệu chứng của rất nhiều bệnh lý phụ khoa. VK thường đi đôi với vô sinh, do đó việc tìm nguyên nhân VK là cần thiết cho điều trị để có thể có thai và có con. Đối với một số trường hợp VK, người ta thấy có liên quan đến bất thường NST đặc biệt với NST X. **Mục tiêu:** 1. Xác định tỉ lệ bất thường NST ở những bệnh nhân VK. 2. Bước đầu tìm hiểu mối tương quan giữa bất thường NST và VK. **Đối tượng nghiên cứu:** 150 bệnh nhân nữ VK có tuổi > 15 đến thăm khám, làm xét nghiệm NST tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh - Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 10/2010- 3/2014. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu. Các bước tiến hành: Lập bệnh án di truyền. Nuôi cấy tế bào bạch cầu lympho máu ngoại vi. Đánh giá NST bằng phương pháp nhuộm băng G. Phân tích NST và lập karyotyp theo tiêu chuẩn quốc tế ISCN năm 2013. **Kết quả và kết luận:** 1: Tỉ lệ bất thường NST ở những bệnh nhân VK là 36/150 (24%). Trong đó: Hội chứng Turner là 19/36 (52,78%). Hội chứng tinh hoàn nữ tính hóa (THNTH) là 17/36 (47,22%). 7 bệnh nhân mắc hội chứng Rokitansky nhưng không có bất thường NST. 2. Mối tương quan giữa bất thường NST và VK: **Hội chứng Turner:** Tỉ lệ VKI là 18/19 (chiếm 94,4%). VKII là 1/19 (5,26%). Karyotyp 45,X chiếm tỷ lệ 14/19 (73,68%). Karyotyp 45,X/46,XY chiếm tỷ lệ 1/19 (5,26%). Karyotyp thể khảm: chiếm tỷ lệ 4/19 (21,05%). THNTH: VKI chiếm tỷ lệ 100%. Karyotyp 46,XY chiếm tỷ lệ 100%. **Từ khóa:** Vô kinh, nhiễm sắc thể, hội chứng Turner.

Abstract

RESEARCH SEVERAL CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH AMENORRHEA

Background: Amenorrhea is a symptom of many diseases in gynecological pathology. Amenorrhea often associated with infertility, so finding the cause amenorrhea is necessary for treatment to be able to get pregnant and have a baby. For some cases, amenorrhea is related to abnormal chromosome, especially with abnormality in X chromosome. **Objective:** 1. Determine the ratio of chromosomal abnormalities in amenorrhea patients. 2. The first step to find out the correlation between chromosomal abnormalities and amenorrhea. **Subjects:** 150 female patients with amenorrhea with age > 15 were examined. Testing chromosomes were performed in Prenatal Diagnostic Center - National hospital of obstetrics and gynecology (NHOG) from 10/2010 - 3/2014. **Methods:** A retrospective descriptive study. Study activities: making genetic medical records; Cell cultures of peripheral blood lymphocytes; Stained chromosome by banding G method; chromosome analysis and making karyotyp followed international standards ISCN 2013. **Results and conclusions:** 1: Percentage of chromosome abnormalities in patients amenorrhea in 36/150 (24%), in which Turner syndrome is 19/36 (52.78%). Patients with testicular feminization syndrome are 17/36 (47.22%). 7 patients with Rokitansky syndrome with no chromosomal abnormalities. 2. The relationship between chromosomal abnormalities and amenorrhea: Turner syndrome: Prevalence primary amenorrhea is 18/19 (94.74%). Secondary amenorrhea is 1/19 (5.26%). Karyotyp mosaic is 4/19 (21.05%). The syndrome of testicular feminized: primary amenorrhea is 100%, karyotyp 46,XY is 100%. **Key words:** Amenorrhea, chromosome, Turner syndrome.

1. Đặt vấn đề

Vô kinh (VK) là một triệu chứng của rất nhiều nguyên nhân trong bệnh lý phụ khoa [1]. VK thường đi đôi với vô sinh, do đó việc tìm nguyên nhân VK là cần thiết cho điều trị để có thể có thai và có con. Đối với một số trường hợp VK, người ta cũng thấy có liên quan đến bất thường NST đặc biệt với NST X. Việc phát hiện ra nguyên nhân bất thường về vật chất di truyền gây VK có ý nghĩa to lớn đối với tư vấn di truyền để chẩn

đoán, điều trị và phòng bệnh. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: Xác định tỉ lệ bất thường NST ở những bệnh nhân VK và bước đầu tìm hiểu mối tương quan giữa bất thường NST và VK.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Gồm 150 bệnh nhân nữ có biểu hiện VKI hoặc VKII (chưa từng có kinh hoặc đã có kinh nhưng bị mất kinh

trong 3 tháng liên tiếp) có tuổi > 15 đến khám, làm xét nghiệm NST tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh - BV Phụ sản Trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 150 bệnh nhân, chọn mẫu thuận tiện: tất cả bệnh nhân trong tiêu chuẩn nghiên cứu từ tháng 10 năm 2010 đến hết tháng 03 năm 2014. Các bước tiến hành: Lập hồ sơ bệnh án di truyền; Nuôi cấy tế bào bạch cầu lympho máu ngoại vi; Đánh giá NST bằng phương pháp nhuộm băng G; Phân tích NST và lập karyotyp theo tiêu chuẩn quốc tế ISCN năm 2013.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Tỷ lệ bệnh nhân VKI và bệnh nhân VKII

Có 39/150 bệnh nhân VKII chiếm 26%, 111/150 VKI chiếm 74%.

3.2. Tuổi phát hiện bệnh nhân VK

Là thời điểm đầu tiên bệnh nhân tới thăm khám. Với 150 bệnh nhân:

Tuổi trung bình là: $22,21 \pm 5,08$ tuổi trong đó: Tuổi trung bình phát hiện VKI là: $22,05 \pm 4,9$ tuổi và VKII là: $22,64 \pm 5,6$ tuổi. Nhóm tuổi phát hiện VK hay gặp nhất từ 18 - 22 tuổi chiếm tỷ lệ 45,34%, tiếp đến là nhóm trên 22 tuổi (chiếm 41,33%). Nhóm tuổi 15 - 17 tuổi chiếm tỷ lệ 11,33%. Nhóm tuổi dưới 15 chiếm tỷ lệ thấp nhất là 2%.

3.3. Phân tích NST ở bệnh nhân VK

Có 36/150 bệnh nhân VK bất thường NST chiếm 24%, trong đó có 19/36 người mắc hội chứng Turner chiếm 52,78%, 17/36 người mắc hội chứng tinh hoàn nữ tính hóa (THNTH) chiếm 47,22%.

Có 7 trường hợp mắc hội chứng Rokitansky với biểu hiện VKI nhưng không phát hiện thấy bất thường NST.

3.3.1 Karyotyp ở những bệnh nhân VK mắc hội chứng Turner

Bảng 3.1. Karyotyp ở những người VK mắc hội chứng Turner

| Karyotype | Phân loại | | VKI | | VKII | | Tổng | |
|--------------------------------|-----------|-------|----------|-------|----------|-------|----------|-------|
| | Số người | Tỷ lệ | Số người | Tỷ lệ | Số người | Tỷ lệ | Số người | Tỷ lệ |
| 45,X | 13 | 92,86 | 1 | 7,14 | 14 | 73,68 | | |
| 45,X/46,X,i(Xq) | 2 | 100 | 0 | 0 | 2 | 10,53 | | |
| 45,X/46,X,del(X)(p11.23>p11.4) | 1 | 100 | 0 | 0 | 1 | 5,26 | | |
| 45,X/46,X,r(X) | 1 | 100 | 0 | 0 | 1 | 5,26 | | |
| 45,X/46,XY | 1 | 100 | 0 | 0 | 1 | 5,26 | | |
| Tổng số | 18 | 94,74 | 1 | 5,26 | 19 | 100 | | |

Karyotyp 45,X chiếm tỷ lệ 73,68%. Trong đó có 01 bệnh nhân VKII (chiếm 7,14%) và 13 bệnh nhân VKI (chiếm 92,86%). Karyotyp 45,X/46,XY có ở một bệnh nhân VKI chiếm 5,26%. Các kiểu rối loạn cấu trúc NST

giới tính X (NST X hình vòng, NST X đều nhánh dài) đều ở thể khảm chiếm tỷ lệ 21,05%.

Như vậy, bệnh nhân có hội chứng Turner mà VKII là 5,26 và VKI chiếm 94,74%.

3.3.2. Karyotype của bệnh nhân VK mắc hội chứng THNTH

Trong số 17 bệnh nhân VK mắc hội chứng THNTH đều có karyotyp là 46,XY và đều là VKI, kiểu hình nữ, tuyến vú thường phát triển, nhưng không có tử cung, không có buồng trứng, không thấy tinh hoàn nằm ở vị trí bình thường. Tuổi phát hiện trung bình là: $23 \pm 4,77$ tuổi. Trong đó có hai chị em họ ngoại (có mẹ là hai chị em ruột thịt trong một gia đình), cùng ở độ tuổi 21 tuổi, chưa có chồng.

4. Bàn luận

Về tỷ lệ bệnh nhân VKI và bệnh nhân VKII, theo nghiên cứu trên cộng đồng người Mỹ của Kenneth M. năm 2012 thấy tỷ lệ VKI là dưới 1% và VKII từ 5 - 7% [2], tức là số người VKII nhiều gấp hơn 5 - 7 lần người VKI. Theo nghiên cứu của chúng tôi thì số bệnh nhân VKI đến làm xét nghiệm NST là 111/150 người chiếm tỷ lệ 74%, cao gần gấp 3 lần so với số người VKII là 39/150 người (chiếm 26%). Điều này có thể giải thích là những bệnh nhân VK đến đây khám chủ yếu với mục đích kiểm tra bộ NST của mình có bất thường hay không, và đây gần như là xét nghiệm cuối cùng để tìm nguyên nhân VK. Những nguyên nhân gây VKII có thể dễ dàng được tìm thấy và có thể được điều trị tốt ở các tuyến trước vì vậy, số lượng bệnh nhân VKII chỉ có 39/150 bệnh nhân. Những bệnh nhân VKI khó tìm ra nguyên nhân ở tuyến dưới nên có sự chênh lệch như trên. Theo Ủy ban thực hành Hiệp hội y học sinh sản Hoa Kỳ công bố [3], tỷ lệ VK mà không do thời kỳ thai nghén, cho con bú hay mãn kinh là khoảng 3 - 4%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi phát hiện bệnh nhân VK phần lớn ở độ tuổi 18 - 22 tuổi, chiếm 45,34%, tiếp đó là độ tuổi trên 22 (41,33%), tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $22,21 \pm 5,08$ tuổi, tuổi thấp nhất là 13 tuổi và cao nhất là 41 tuổi (bệnh nhân VKI, tuyến vú không phát triển). Chủ yếu các bệnh nhân nằm trong độ tuổi sinh đẻ, song chúng tôi cũng ghi nhận nhóm bệnh nhân dưới 15 tuổi và từ 15 - 17 tuổi có tỷ lệ 2% và 11,33%. Ngày nay, trẻ em được chăm sóc chu đáo, phát triển tầm vóc nhanh hơn và bước vào tuổi dậy thì sớm hơn. Nguyễn Phú Đạt và CS, nghiên cứu tuổi dậy thì ở trẻ em miền Bắc Việt Nam và nhận thấy tuổi bắt đầu dậy thì (biểu hiện bằng tuyến vú phát triển ở trẻ gái) sớm nhất lúc 10 tuổi, với tuổi trung bình

bắt đầu dậy thì là 11 năm 10 tháng ± 1 năm 3 tháng. Trẻ gái dậy thì hoàn toàn (có kinh nguyệt) sớm nhất lúc 11 tuổi, trung bình 13 năm 5 tháng ± 1 năm 1 tháng. Tuổi bắt đầu dậy thì có khác biệt theo từng vùng [4]. Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân đến khám vì VK trong độ tuổi dưới 15 chỉ chiếm 2%, dường như chưa có sự quan tâm đúng mức ở lứa tuổi dậy thì để có thể phát hiện sớm và điều trị kịp thời VK. Không có sự khác biệt về tuổi giữa 2 nhóm VK. Điều này phản ánh nhận thức chưa cao của một bộ phận không nhỏ bệnh nhân VK, có thể do tâm lý giấu bệnh, hoặc không quan tâm đến bệnh, hoặc đã điều trị VK rất nhiều năm không có kết quả, đến tuổi này mới tới làm xét nghiệm NST để phát hiện nguyên nhân bệnh.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bất thường NST ở bệnh nhân VK là 24% (36/150), con số này cao hơn rất nhiều so với một số nghiên cứu trước là 0,1 - 0,2% [1], có thể do các bệnh nhân VK nghi ngờ có bất thường NST, nên đến Bệnh viện Phụ sản Trung ương xét nghiệm NST. Do vậy, tỷ lệ bất thường NST ở nhóm đối tượng nghiên cứu này cao hơn so với tỷ lệ ở cộng đồng. Trong các loại bất thường NST chúng tôi gặp chủ yếu là hai hội chứng (hội chứng Turner và hội chứng THNTH) với tỷ lệ tương ứng là 52,78% và 47,22%. Với 19 bệnh nhân mắc hội chứng Turner thì chỉ có một bệnh nhân VKII có karyotyp 45,X chiếm 7,14%. Phan Thị Hoan (2005) [5], phát hiện được 12/12 bệnh nhân mắc hội chứng Turner (100%) đều trên 18 tuổi và VKI. Nghiên cứu Pasquino M.A. và CS (1997) cho thấy, trong 522 bệnh nhân hội chứng Turner: bệnh nhân có dậy thì tự nhiên hoàn toàn ở 9,2% nhóm 45,X; 40,6% ở nhóm 45,X/46,XX; và 28,6% ở nhóm rối loạn cấu trúc của NST X thứ hai [6]. Còn ở nghiên cứu của chúng tôi, có 1 trường hợp VKII có karyotyp 45,X. Như vậy, ở một số bệnh nhân Turner vẫn có khả năng có kinh nguyệt và có con. Nghiên cứu về khả năng có thai và có con ở 410 bệnh nhân hội chứng Turner ở độ tuổi sinh đẻ được chẩn đoán tại Đan Mạch, Birkebael và CS năm 2002 [7], nhận thấy 7,6% bệnh nhân hội chứng Turner có thai tự nhiên. Khi sử dụng kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm thì tỷ lệ có thai ở những bệnh nhân này là 8%. Trong số con của bệnh nhân Turner, có 24% có bất thường NST. Các bệnh nhân có karyotype khảm 45,X/46,XX hoặc khảm khác (có 1 dòng tế bào 46,XX và một dòng tế bào có rối loạn cấu trúc NST X) vẫn có thể có thai tự nhiên [7]. Điều này giúp tư vấn về vấn đề sinh con ở những bệnh nhân hội chứng Turner. So sánh các kết quả với tác giả Phan Thị Hoan (2005) [5] và Bergsma D. (1996) [8] ở bảng sau.

Bảng 4.1. So sánh kết quả phân tích NST ở bệnh nhân Turner với các tác giả

| Loại karyotyp | Các tác giả | | |
|--|-------------|-------------|------------|
| | NguyễnThủy | Phan T Hoan | Bergsma D. |
| 45,X thuần | 73,68% | 52,6% | 57% |
| 46,X _i (Xq) thuần hoặc khảm | 10,53% | 21,1% | 17% |
| 45,X/46,XX;45,X/47,XXX | 0 | 15,8% | 12% |
| 46,XY | 5,26% | 7,9% | 4% |
| 46,X,r (X) và các loại mất đoạn NST Y | 10,52% | 2,6% | 10% |

Karyotyp thể thuần hội chứng Turner trong nghiên cứu của chúng tôi là 73,68% cao hơn rất nhiều so với tỷ lệ 57% ở nghiên cứu của Bergsma D. (1996) [8], tỷ lệ này cũng cao hơn tỷ lệ 52,6% của Phan Thị Hoan và CS (2005) [5]. Chúng tôi không phát hiện thấy bệnh nhân VK nào mắc hội chứng Turner khảm 45,X/46,XX, còn theo nghiên cứu của Phan Thị Hoan và CS (2005) kết quả là 15,8%, còn Bergsma D. (1996) là 12%. Chúng tôi cho rằng, với hội chứng Turner thể thuần 45,X phát hiện ở những bệnh nhân VK cao như vậy là do họ thường có tổn thương buồng trứng nặng nề. Theo Mazzanti và CS, nghiên cứu ở 142 bệnh nhân hội chứng Turner tại Ý, đã phát hiện buồng trứng teo và thể tích buồng trứng nhỏ, tỷ lệ dậy thì tự nhiên rất thấp và tuyến vú kém phát triển, có tỷ lệ cao nhất ở bệnh nhân hội chứng Turner 45,X. Ngược lại, với những bệnh nhân mắc hội chứng Turner khảm 45,X/46,XX thì có tỷ lệ cao nhất về buồng trứng kích thước lớn nhất trong số bệnh nhân hội chứng Turner, 50% có tuyến vú phát triển tự nhiên và 38,5% có kinh nguyệt tự nhiên [9]. Tỷ lệ Turner khảm ở nhóm bệnh nhân VK của chúng tôi thấp hơn và tỷ lệ bệnh nhân Turner thuần cao hơn so với các tác giả khác, có thể do nghiên cứu của chúng tôi chỉ tiến hành trên mô tế bào lympho máu ngoại vi, có thể dòng tế bào bất thường của bệnh nhân không nằm trên mô tế bào máu, nên chưa phát hiện được.

Nghiên cứu của chúng tôi, có 4/19 (21,05%) bệnh nhân VK mắc hội chứng Turner có bất thường cấu trúc NST X. Kết quả chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Virgania P. (2004) với tỷ lệ người Turner có bất thường cấu trúc NST X chỉ là 5 - 10%. Có lẽ do nghiên cứu của chúng tôi ở bệnh nhân VK có nghi ngờ bất thường NST nên tỷ lệ bất thường NST cao hơn.

Hội chứng THNTH là bệnh di truyền lặn liên kết NST giới X, liên quan đến gen kháng androgen nằm trên nhánh dài NST X (Xq11- Xq12) gây khiếm khuyết về số lượng và chất lượng của receptor androgen. Trong hội chứng này, tinh hoàn và thượng thận vẫn sản xuất ra một lượng androgen và estrogen bình thường nhưng ổ tiếp nhận androgen không có hoặc khiếm khuyết, do vậy cơ thể thừa androgen. Việc phát

triển và biệt hóa của ống Muller bị ức chế bởi tinh hoàn, nhưng tinh hoàn không hoạt động chức năng bình thường nên có thể vẫn có tử cung. Có hai loại hội chứng kháng androgen hoàn toàn và không hoàn toàn, tương đương với hai loại hội chứng THNTH hoàn toàn và hội chứng THNTH không hoàn toàn. Loại kháng androgen hoàn toàn có rối loạn nặng nề cả về số lượng và chất lượng của receptor androgen. Bệnh nhân có kiểu hình là nữ, loạn sản sinh dục, không có âm đạo hoặc âm đạo cụt, phát triển tâm sinh lý hoàn toàn là nữ, tinh hoàn nằm trong ổ bụng, trong ống bẹn hoặc ở vị trí môi lớn, VKI và hay gặp thoát vị bẹn trước tuổi dậy thì. Loại kháng androgen không hoàn toàn có rối loạn một phần số lượng và chất lượng của receptor androgen. Bệnh nhân loại này có sự nam hóa một phần cơ quan sinh dục ngoài như hòa nhập một phần các nếp môi bìu, phì đại âm vật ở các mức độ khác nhau, âm đạo ngắn. Nghiên cứu của chúng tôi có 17 bệnh nhân VK mắc hội chứng THNTH hoàn toàn có karyotyp là 46,XY. Tuổi trung bình của bệnh nhân hội chứng THNTH là $23 \pm 4,77$ tuổi. Phát hiện bệnh ở tuổi này khá là muộn, trường hợp tinh hoàn trong ổ bụng hoặc ở ống bẹn sâu thì có nguy cơ ung thư hóa rất cao. Các tác giả cho rằng nên phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn, nhất là trường hợp gây biến chứng thoát vị bẹn [10], đồng thời tạo hình cơ quan sinh dục ngoài, nong âm đạo, điều trị thay thế bằng hormon sinh dục nữ sau phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn và tiến hành liệu pháp tâm lý để bệnh nhân có được đời sống tình dục bình thường, tránh sang chấn tâm lý. Trong nghiên cứu, chúng tôi phát hiện 2 trường hợp VK mắc hội chứng THNTH là hai chị em họ ngoại (mẹ của họ là hai chị em ruột) đến làm xét nghiệm NST vì không có

kinh nguyệt, cùng ở độ tuổi 21. Vì hội chứng THNTH là di truyền lặn liên kết NST X không có alen tương ứng trên Y. Vì vậy, hai người mẹ của hai chị em này có thể là người mang gen bệnh ở dạng dị hợp tử, nhận gen từ mẹ của họ. Con trai của hai người này là người nam bình thường. Đối với những người con gái khác trong gia đình này (hoặc thai nữ) sẽ cần được kiểm tra NST hoặc ADN để phát hiện người mắc hội THNTH. Việc chẩn đoán sớm có ý nghĩa quan trọng cho điều trị, tránh tinh hoàn bị ung thư hóa và giúp tư vấn di truyền để gia đình không sinh ra những đứa trẻ mắc hội chứng này.

5. Kết luận

Với 150 bệnh nhân VKI và VKII được xét nghiệm NST chúng tôi thấy:

1. Tỷ lệ bất thường NST ở những bệnh nhân VK

- Tỷ lệ chung có bất thường NST là $36/150 = 24\%$ trong đó:

+ Hội chứng Turner là $19/36 = 52,78\%$.

+ Hội chứng THNTH là $17/36 = 47,22\%$.

- 7 bệnh nhân mắc hội chứng Rokitansky nhưng không có bất thường NST.

2. Mối tương quan giữa bất thường NST và VK

Hội chứng Turner và VK

- Tỷ lệ VKI là $18/19$ (chiếm $94,74\%$). VKII là $1/19$ (chiếm $5,26\%$).

- Karyotyp 45,X chiếm tỷ lệ $14/19 = 73,68\%$.

- Karyotyp 45,X/46,XY chiếm tỷ lệ $1/19 = 5,26\%$.

- Karyotyp thể khảm: chiếm tỷ lệ $4/19 = 21,05\%$.

Hội chứng tinh hoàn nữ tính hóa và VK

VKI chiếm tỷ lệ 100% . Karyotyp 46,XY chiếm tỷ lệ 100% .

Tài liệu tham khảo

1. Bộ môn Sản trường đại học Y Hà Nội. Bài giảng Sản phụ khoa tập 1, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2007
2. Kenneth M. Amenorrhea Differential Diagnoses. June 5, 2012.
3. Fertil Steril, Current evaluation of amenorrhea. 2008 Nov; 90(5 Suppl): S219-25.
4. Nguyễn Phú đạt. Cao Quốc Việt. Tuổi dậy thì ở các vùng sinh thái miền Bắc Việt Nam, Kỳ yếu toàn văn công trình nghiên cứu khoa học Nội tiết Chuyển hóa. Nhà xuất bản y học. 2000. 594-598.
5. Phan Thị Hoan, Đoàn Thị Kim Phượng. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và di truyền tế bào ở bệnh nhân có hội chứng Turner, Nghiên cứu y học, Trường đại học Y Hà Nội. 2005, 39(6), 31-36.
6. Pasquino M.A., Passeri F., Ida P. et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome, Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1997 82(6), 1810-1813.

7. BirkeBaek N.H., Cruger D., Hansen J. et al. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome, Clinical genetics. 2002. 61(1), 35-39.

8. Bergsma D. Turner syndrome, Birth defects compendium, Second edition, the National Foundation-March of Dimes Alan R. Liss, Inc., New York. 1996 977-979.

9. Mazzanti L., Cacciari E., Gragamaschi R. et al. Pelvic ultrasonography in patients with Turner syndrome: age-related findings in different karyotypes, Journal of Pediatrics. 1997. 131(1 Pt 1), 135-140.

10. Grumbach M.M. and Conte F.A. Disorder of sex differentiation, Williams Text-Book of Endocrinology, Edit. By Wilson J.D., Foster D.W., Saunders W.B. Company. 1992. 923-925.