

**NHẬN XÉT KẾT QUẢ CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH
HỘI CHỨNG TURNER TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HÀ NỘI**

Đinh Thuý Linh¹, Phạm Thế Vương¹, Mai Trọng Hưng^{1}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả các dạng bất thường di truyền của các thai mắc hội chứng (HC) Turner và nhận xét mối liên quan giữa kết quả karyotype và siêu âm thai. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu phân tích mô tả 36 trường hợp chẩn đoán trước sinh thai mắc HC Turner bằng xét nghiệm dịch ối lập karyotype. **Kết quả:** Trong tổng số 36 trường hợp thai mắc HC Turner được chẩn đoán bằng di truyền tế bào, 38,9% là 45,X thuần; 27,8% khảm 45,X với dòng 46,XX hoặc 47,XXX; 16,7% khảm 45,X với dòng tế bào 46,XY; 13,9% Turner bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể (NST) X và 2,7% chuyển đoạn không cân bằng giữa NST X và NST thường. Thai Turner thể 45,X thuần có nhiều bất thường trên siêu âm và mức độ bất thường nặng nề hơn so với Turner thể khảm hoặc thể bất thường cấu trúc. **Kết luận:** Sự phối hợp giữa siêu âm hình thái thai và phân tích di truyền trong chẩn đoán trước sinh giúp chẩn đoán và tiên lượng cho thai mắc HC Turner cả trước sinh và quản lý sau sinh.

Từ khóa: Hội chứng Turner; Khảm; Karyotype; Bất thường siêu âm; Chẩn đoán trước sinh.

**EVALUATION OF PRENATAL DIAGNOSIS FOR TURNER
SYNDROME AT HANOI OBSTETRIC AND GYNECOLOGY HOSPITAL**

Abstract

Objectives: To illustrate the chromosomal abnormalities in fetuses diagnosed with Turner syndrome and assess the correlations between karyotyping results and prenatal ultrasound findings. **Methods:** A descriptive study was conducted on 36 fetuses with Turner syndrome by collecting the karyotype (the G-banding) from amniotic fluid and analyzing the correlation between these karyotyping results

¹Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Mai Trọng Hưng (Bs.MaiTrongHung.PSHN@gmail.com)

Ngày nhận bài: 26/6/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 05/8/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i7.879>

and the respective prenatal ultrasound findings of the fetuses in the first and second trimesters of pregnancy. **Results:** Among 36 Turner syndrome fetuses, 38.9% of the cases were non-mosaic 45,X, 27.8% were mosaic 45,X with 46,XX or 47,XXX cell lines; 16.7% were mosaic 45,X with 46,XY cell lines; 13.9% had structural abnormalities of the X chromosome; and 2.7% had unbalanced translocations between the X chromosome and an autosome. The non-mosaic 45,X cases showed more abnormal ultrasound findings and more severe phenotypic abnormalities compared to mosaic Turner syndrome or those with structural chromosomal aberrations. **Conclusion:** The current data suggests the increased pre- and post-natal prognostics accuracy for fetuses with Turner syndrome through the combined use of obstetric ultrasonography and cytogenetic analyses.

Keywords: Turner syndrome; Karyotype; Mosaic; Abnormal ultrasound; Prenatal diagnosis.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Turner là bất thường NST với kiểu hình nữ giới có tầm vóc thấp, không phát triển các đặc tính sinh dục, vô kinh và vô sinh. Các dấu hiệu trên siêu âm gợi ý thai mắc HC Turner bao gồm nang bạch huyết vùng cổ, phù thai, tăng khoảng sáng sau gáy (KSSG), dị tật tim, thận. Về đặc điểm di truyền có thể gặp dạng Turner thuần 45,X, dạng khảm hoặc dạng bất thường cấu trúc NST X. Hiện tượng khảm rất phổ biến trong HC Turner. Biểu hiện kiểu hình của các trường hợp Turner khảm rất đa dạng, từ gần như bình thường khó chẩn đoán đến đầy đủ triệu chứng như dạng 45,X thuần, thậm chí biểu hiện nam hóa hoặc mơ hồ giới tính, u nguyên bào sinh dục như trong khảm dòng tế bào 46,XY. Gần đây, xét nghiệm sàng lọc trước sinh không xâm

lấn (NIPT) đã giúp sàng lọc ngày càng nhiều các thai mắc HC Turner. Chẩn đoán trước sinh HC Turner có thể thực hiện bằng nhiều phương pháp như karyotype, QF-PCR, FISH, array CGH, prenatal BoBs, NGS. Tuy nhiên, phương pháp karyotype vẫn có giá trị cao nhất trong chẩn đoán HC Turner do sự đa dạng về rối loạn di truyền của HC Turner. Turner thể mất đoạn NST X tại những vùng không thiết kế đầu dò tín hiệu của các phương pháp phân tử có thể bị bỏ sót nếu sử dụng phương pháp QF-PCR, FISH, prenatal BoBs. Dạng khảm 45,X/47,XXX hoặc 45,X/46,XX/47,XXX có thể bị bỏ sót bằng kỹ thuật NGS hoặc array do các phương pháp này dựa trên DNA tổng số chứ không phải trong từng tế bào. Hiện nay, xét nghiệm karyotype vẫn là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán HC

Turner. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Mô tả các dạng bất thường di truyền của các thai mắc HC Turner và nhận xét mối liên quan giữa kết quả karyotype và kết quả siêu âm thai.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

36 trường hợp chẩn đoán trước sinh có thai mắc HC Turner bằng xét nghiệm dịch ối lập karyotype.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Các trường hợp thai được chẩn đoán trước sinh mắc HC Turner bằng xét nghiệm lập karyotype từ dịch ối; có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Các trường hợp không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HC Turner bằng xét nghiệm lập karyotype như: Khảm dòng 45,X chỉ xuất hiện ở một flask nuôi cấy; không đủ số lượng cụm NST phân tích (< 30 cụm NST)...

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả.

* *Phương pháp chọn mẫu:* Chọn mẫu theo phương pháp lấy mẫu thuận tiện. Tổng số 36 thai đáp ứng tiêu chuẩn của nghiên cứu được thu thập tại Trung tâm sàng lọc, chẩn đoán trước sinh và sơ sinh, Bệnh viện Phụ sản Hà

Nội từ tháng 01/2017 đến hết tháng 12/2022.

* *Các biến số nghiên cứu:* Tuổi thai phụ, tuổi thai tại thời điểm lấy dịch ối, lý do xét nghiệm dịch ối, các kết quả sàng lọc trước sinh, kết quả karyotype và kết quả siêu âm thai.

Siêu âm quý 1 (từ tuần thai thứ 11 đến 13 tuần 6 ngày) đo chiều dài đầu mông để xác định tuổi thai, khảo sát hình thái, cấu trúc thai, đo khoảng sáng sau gáy và các dấu hiệu siêu âm khác (nếu có). Siêu âm quý 2 bao gồm đo thông số siêu âm để tính tuổi thai và đánh giá kích thước thai: Đường kính lưỡng đỉnh (BPD), chu vi đầu (HC), chu vi bụng (AC), chiều dài xương đùi (FL) và đánh giá chi tiết hình thái thai nhi gồm đầu, mặt, cổ/ngực/tim, bụng, hệ xương, nhau, dây rốn niệu dục.

* *Quy trình tiến hành nghiên cứu:* Bệnh nhân (BN) được chọc ối lấy 10mL dịch ối được nuôi cấy bằng hóa chất Amniomax trong 2 flask nuôi cấy độc lập trong tủ ấm CO₂ 5%. Thu hoạch NST bằng cách sử dụng Colcemid 100uL để dừng tế bào ở kỳ giữa, nhuộm trương bằng dung dịch KCl, cố định và rửa bằng dung dịch Carnoy (3 methanol:1 acid acetic). Karyotype được phân tích trên tối thiểu 30 cụm NST ở kỳ giữa với kỹ thuật nhuộm băng G, độ phân giải băng 400 - 550 được quan sát trên kính hiển vi tự động (Axio Imager Z2, Carl Zeiss,

Đức). Trường hợp khám thì hiện tượng khám phải xuất hiện ở cả 2 flask nuôi cấy để loại trừ trường hợp giả khám do nuôi cấy.

* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm SPSS 22.0. Các biến định lượng được trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn; các biến định tính được trình bày theo tỷ lệ phần trăm. So sánh tỷ lệ của hai nhóm độc lập: Kiểm định χ^2 hoặc Fisher.

3. Đạo đức nghiên cứu

Thông tin liên quan đến BN được đảm bảo bí mật. Kỹ thuật sử dụng bảo đảm đúng chuyên môn. Số liệu sử dụng trong nghiên cứu đã được sự cho phép của Bệnh viện Phụ sản Hà Nội. Nghiên cứu được thực hiện hoàn toàn vì mục đích khoa học và không vì mục đích nào khác. Nhóm tác giả cam kết không xung đột lợi ích liên quan đến nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 36 trường hợp thai được chẩn đoán trước sinh mắc HC Turner bằng kỹ thuật karyotype tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, tuổi của thai phụ mang thai mắc HC Turner dao động từ 20 - 37 tuổi (trung bình $28,83 \pm 4,799$). Tuổi thai tại thời điểm chọc ối dao động từ 16 - 23 tuần (trung bình $17,89 \pm 1,745$ tuần).

Bảng 1. Chỉ định chọc ối.

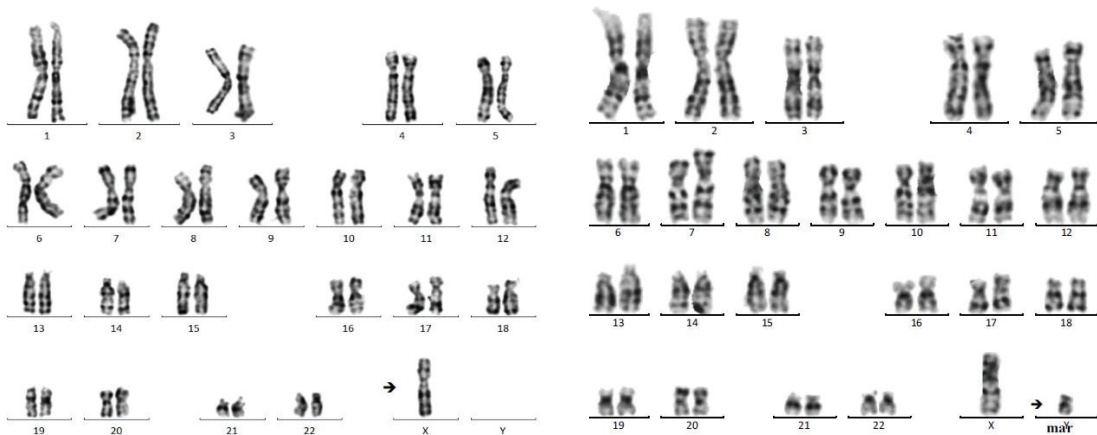
Chỉ định	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
NIPT nguy cơ cao HC Turner	20	55,55
Phù thai	6	16,67
Tăng khoảng sáng sau gáy (KSSG)/nang bạch huyết vùng cổ	6	16,67
Dị tật tim, thận	2	5,55
Xương đùi ngắn	1	2,78
Combined test nguy cơ cao HC Down	1	2,78
Tổng	36	100

41,67% chỉ định chọc ối là bất thường hình thái trên siêu âm, trong đó phù thai, thai tăng KSSG, nang bạch huyết vùng cổ là phổ biến nhất. 58,33% chỉ định xét nghiệm dịch ối là do nguy cơ cao với test sàng trước sinh (NIPT và combined test).

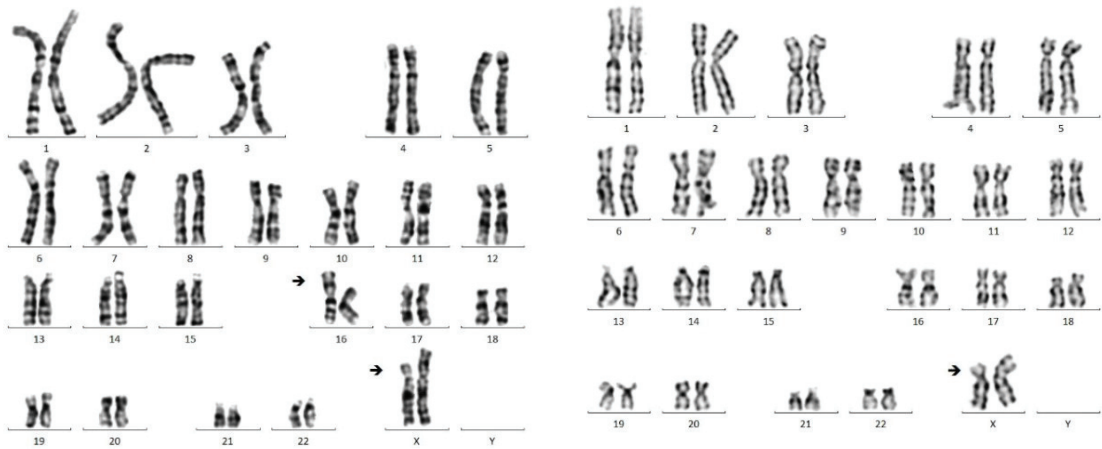
Bảng 2. Các bất thường NST của HC Turner.

Phân loại thể Turner	Karyotype	Tần số	Tỷ lệ (%)
Monosomy X thuần	45,X	14	38,89
Khảm chứa dòng 46,XX hoặc 47,XXX	mos 45,X/46,XX mos 45,X/47,XXX	8 2	27,78
Khảm dòng tế bào có NST Y hoặc 1 phần NST Y	mos 45,X[20]/46,XY [10] mos45,X[25]/46,X,del(Yq11.1) [5]	5 1	16,67
Rối loạn cấu trúc NST X	46,X,i(Xq) mos 45,X[25]/46,X,i(Xq) [5] mos 45,X[15]/46,X,i(Xp) [15] 46,X,del(Xq22) 46,X,del(Xq23)	5	13,89
Chuyển đoạn không cân bằng NST X với NST thường	46,X,der(X)t(X;16)(p11.4;p13.1)	1	2,78
Tổng		36	100

HC Turner thể Monosomy X có tỷ lệ cao nhất với 38,89%. Turner dạng khảm được quan sát thấy nhiều dạng khảm khác nhau như 45,X/46,XX; 45X/47,XXX; 45,X/46,XY, 45,X/46,X,i(Xq). Có 1 trường hợp đặc biệt chuyển đoạn không cân bằng NST X với NST thường với karyotype 46,X,der(X)t(X;16)(p11.4;p13.1).



Hình 1. Trường hợp karyotype mos45,X[25]/46,X,del(Yq) [5].



Hình 2. Karyotype 46,X,t(X;16)(p11.4;p13.1) của mẹ (ảnh trái) và karyotype 46,X,der(X)t(X;16)(p11.4;p13.1) của thai (ảnh phải).

Bảng 3. Mối liên quan giữa kết quả siêu âm thai và thể Turner.

Thể Turner	Kết quả siêu âm thai				
	Phù thai	Tăng KSSG/ nang bạch huyết vùng cổ	Dị tật tim, thận	Xương đùi ngắn	Không thấy bất thường hình thái
Monosomy X (14)	6	4	1	0	3
Khả chứa dòng 46,XX hoặc 47,XXX (10)	0	1	0	1	8
Khả dòng tế bào có NST Y hoặc 1 phần NST Y (6)	0	0	0	0	6 (4/6 TH cơ quan sinh dục nam)
Rối loạn cấu trúc NST X (5)	0	1	0	0	4
Chuyển đoạn không cân bằng NST X với NST thường (1)	0	0	1	0	0
Tổng (36)	6	6	2	1	21

11/14 (78,57%) trường hợp Turner thể monosomy X có bất thường siêu âm. Trong đó chủ yếu là các bất thường nặng như phù thai, nang bạch huyết vùng cổ, tăng KSSG lớn.

Chỉ có 3/21 (14,29%) trường hợp Turner thể khảm hoặc đột biến cấu trúc NST X có bất thường siêu âm bao gồm 2 trường hợp tăng KSSG và 1 trường hợp xương đùi ngắn. Tỷ lệ bất thường hình thái ở nhóm Turner thể thuần so với thể khảm hoặc đột biến cấu trúc khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)

Trường hợp chuyển đoạn không cân bằng NST X và 16 có đa dị tật: Dị tật tim, thận, thai chậm tăng trưởng trong tử cung, thiếu ối.

BÀN LUẬN

Tỷ lệ thai HC Turner có bất thường siêu âm của chúng tôi là 41,67%, thấp hơn nghiên cứu tại châu Âu của Baena N và CS (2004), siêu âm giúp phát hiện 67,2% các thai nhi mắc HC Turner [1]. Siêu âm được xem là công cụ sàng lọc hiệu quả HC Turner từ trước khi sàng lọc NIPT ra đời. Các đặc điểm siêu âm thai gợi ý HC Turner bao gồm phù thai không miễn dịch, nang bạch huyết vùng cổ, tăng khoảng sáng sau gáy, dị tật tim mạch, dị tật tiết niệu, dị tật chi và một số các bất thường cấu trúc khác [2, 3]. Những năm gần đây, sự phát triển vượt bậc cũng như tiếp cận xét nghiệm NIPT của cộng đồng ngày càng mở rộng,

NIPT đã giúp phát hiện nhiều thai mắc HC Turner, đặc biệt là các thai không có bất thường hình thái. Tuy nhiên, NIPT bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như Turner khảm ở mẹ, khảm khu trú bánh rau, vấn đề mất X sinh lý ở phụ nữ lớn tuổi... [4]. Do đó, khi xét nghiệm NIPT cho kết quả thai nguy cơ cao mắc HC Turner, cần xét nghiệm mẹ có phải là người mắc HC Turner thể khảm không, đồng thời siêu âm hình thái đánh giá toàn diện và kết hợp xét nghiệm dịch ối. Phối hợp giữa kết quả di truyền và kết quả siêu âm mang lại giá trị tiên lượng cụ thể trong từng trường hợp, từ đó đưa ra lời khuyên di truyền phù hợp cho thai phụ và gia đình.

Trong các nghiên cứu khác nhau, tỷ lệ các dạng rối loạn di truyền trong HC Turner rất khác nhau nhưng thể Monosomy X (45,X) thuần có tỷ lệ gặp cao nhất. Trong nghiên cứu của Bing Huang và CS, tỷ lệ 45,X thuần là 70,5%, khảm là 29,5% [5]. Nghiên cứu của Allybocus Zubair Akbar và CS có tỷ lệ 45,X thuần là 67,8%, khảm là 32,2% [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ thai mắc HC Turner thể 45,X chiếm tỷ lệ cao nhất nhưng thấp hơn hai nghiên cứu trên (38,89%). Tỷ lệ khảm trong HC Turner là khá thường gặp và tiên lượng trong các trường hợp Turner khảm thay đổi rất nhiều so với thể Turner thuần. Do đó, trong thực hành lâm sàng tại phòng

xét nghiệm của chúng tôi, các trường hợp HC Turner đều được phân tích tối thiểu 30 cụm NST ở kỳ giữa để tránh bỏ sót các trường hợp khảm thấp.

06 trường hợp được chỉ định xét nghiệm dịch ối dựa trên kết quả NIPT nguy cơ cao HC Turner có kết quả khảm 45,X với dòng tế bào chứa NST Y (một phần hoặc hoàn chỉnh). Với HC Turner thể khảm NST Y có nguy cơ dẫn đến rối loạn phát triển giới tính, u nguyên bào sinh dục. 4/6 thai khảm 45,X với dòng tế bào chứa NST Y trong nghiên cứu của chúng tôi có kiểu hình siêu âm cơ quan sinh dục nam mặc dù dòng tế bào chứa NST Y chiếm tỷ lệ từ 16,67 - 66,67%. Tác giả Bing Huang và CS cũng báo cáo 3 trường hợp Turner có siêu âm cơ quan sinh dục nam, khi tăng số lượng cụm NST phân tích phối hợp xét nghiệm FISH và PCR gen SRY (gen biệt hóa tinh hoàn), cả 3 trường hợp đều chứa vật chất di truyền nhiễm sắc Y bao gồm 1 trường hợp dicentric Y; 14 và 2 trường hợp NST marker [5]. Như vậy, kết hợp siêu âm với phân tích di truyền tế bào và phân tử cho vật liệu NST Y là rất quan trọng với các trường hợp chẩn đoán trước sinh HC Turner.

01 trường hợp chuyển đoạn không cân bằng giữa NST X và NST 16 được phát hiện (Hình 2). Chúng tôi kiểm tra NST bố mẹ, kết quả người mẹ có chuyển đoạn NST X và 16. Như vậy,

NST der(X) của thai ngoài mắt đoạn nhánh ngắn NST X gây biểu hiện của HC Turner còn có thêm 1 phần NST 16. Tiên lượng cho trường hợp này nặng nề hơn thể Turner mất đoạn nhánh ngắn. Do đó, tất cả các trường hợp bất thường cấu trúc NST X nên làm xét nghiệm NST bố mẹ. Điều này không những tiên lượng cho thai hiện tại mà còn có giá trị tiên lượng về mặt sinh sản cho các lần mang thai sau.

Sự đa dạng trong kiểu hình HC Turner phụ thuộc nhiều vào thể rối loạn di truyền của HC Turner. Nghiên cứu này cho thấy biểu hiện kiểu hình của thai trong thể 45,X thuần nặng hơn so với thể khảm và thể đột biến cấu trúc NST X. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác, Monosomy X thuần có nhiều biểu hiện lâm sàng trên siêu âm hơn, mức độ của triệu chứng cũng nặng nề hơn và thời gian phát hiện sớm hơn [3, 6]. Cần lưu ý đôi khi các dấu hiệu siêu âm gợi ý HC Turner như tăng KSSG, nang bạch huyết vùng cổ có thể mất đi ở những tuần thai muộn hơn. Điều này nhấn mạnh lại tầm quan trọng của siêu âm 3 tháng đầu thai kỳ kiểm tra các bất thường NST. Các nghiên cứu đều cho thấy các dấu hiệu siêu âm chính nghiêm trọng của HC Turner thường được chẩn đoán trong 3 tháng đầu và 3 tháng giữa thai kỳ [3, 6].

Tuy nhiên, siêu âm có thể bỏ sót các tình trạng khảm vì không có các biểu hiện rõ ràng thậm chí không có bất thường hình thái. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác như nghiên cứu của Papp (2006) và Akbar (2019) [3, 6]. HC Turner thể khảm hoặc thể rối loạn cấu trúc thường có tỷ lệ phát hiện bất thường trên siêu âm thấp, ít khi dẫn đến các kết cục bất lợi như sảy thai, thai lưu, tử vong sơ sinh. Các trường hợp Turner thể khảm sau khi sinh ra thường có ít dị tật bẩm sinh hơn, nếu có các triệu chứng cũng nhẹ hơn và chức năng buồng trứng tốt hơn so với thể 45,X thuần. Nữ giới mắc HC Turner thể khảm đặc biệt là thể khảm 45,X/46,XX và 45,X/47,XXX vẫn có khả năng dậy thì tự nhiên, có kinh nguyệt và có thai mặc dù khả năng này thấp hơn so với nữ giới có 46,XX bình thường và tăng nguy cơ các bất thường sinh sản hơn [7]. Sybert và CS đã tổng kết các trường hợp Turner thấy rằng: 13/123 (11%) trường hợp 45,X thuần có kinh nguyệt tự nhiên so với 11/32 (34%) trường hợp 45,X/46,XX; 30/44 (68%) trường hợp 45,X/46,XX/47,XXX và 11/13 (84%) trường hợp 45,X/47,XXX cũng có kinh nguyệt tự nhiên. Tỷ lệ mang thai thấp hơn ở những trường hợp 45,X thuần ($1/123 = 0,8\%$) so với 6/32 (19%) cho 45,X/46,XX; 20/44 (45%) cho 45,X/46,XX/47,XXX và 9/13 (69%) 45,X/47,XXX [8]. Khi BN Turner

khảm mang thai tự nhiên sẽ tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên, thai chết lưu, dị tật bẩm sinh, dị bội.

Đối với trường hợp chuyển đoạn không cân bằng giữa NST X và NST thường, ngoài biểu hiện kiểu hình của HC Turner còn có các bất thường kiểu hình liên quan đến trisomy một phần NST thường như các dị tật hình thái, chậm phát triển trí tuệ, do đó tiên lượng nặng nề hơn.

KẾT LUẬN

Trong 36 trường hợp thai mắc HC Turner, có 38,89% trường hợp là 45,X thuần; 27,78% khảm 45,X với dòng 46,XX hoặc 47,XXX; 16,67% khảm 45,X với dòng tế bào 46,XY; 13,89% Turner thể bất thường cấu trúc NST X và 2,78% chuyển đoạn không cân bằng giữa NST X và NST thường.

Kết quả karyotype và đặc điểm siêu âm có mối liên quan: Các trường hợp Turner thể 45,X thuần có nhiều bất thường và mức độ bất thường nặng nề hơn so với Turner thể khảm hoặc thể bất thường cấu trúc. Các bất thường hay gặp ở thai mắc HC Turner 45,X thuần gồm phù thai, tăng KSSG, nang bạch huyết vùng cổ.

Lời cảm ơn: Nhóm nghiên cứu chân thành cảm ơn Trung tâm sàng lọc chẩn đoán trước sinh và sơ sinh, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội và sự giúp đỡ của các kỹ thuật viên đã hỗ trợ thực hiện nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baena N, Vigan CD, Cariati E, et al. Turner syndrome: Evaluation of prenatal diagnosis in 19 European. *Am J Med Genet A*. 2004; 129A(1):16-20.
2. Kaisenberg CS, Wilting J, Dörk T, et al. Lymphatic capillary hypoplasia in the skin of fetuses with increased nuchal translucency and Turner's syndrome: Comparison with trisomies and controls. *Mol Hum Reprod*. 2010; 16(10):778-789.
3. Csaba P, Artur B, Gabor M, et al. Prenatal diagnosis of turner syndrome: Report on 69 cases. *J Ultrasound Med*. 2006; 25(6):711-717.
4. Louise K, Ricardo PD, Debbie N, et al. Non-invasive prenatal testing for sex chromosome aneuploidy in routine clinical practice. *Fetal Diagn Ther*. 2018; 44(2):85-90.
5. Bing H, Maya T, Sucheta B, et al. Prenatal diagnosis of 45,X and 45,X mosaicism: The need for thorough cytogenetic and clinical evaluations. *Prenat Diagn*. 2002; 22(2):105-110.
6. Allybocus ZA. Clinical significance of ultrasonography markers in prenatal diagnosis of turner syndrome in fetuses-90 cases reports. *J Radiol Clin Imaging*. 2019:7-15.
7. Claus HG, Niels HA, Gerard SC, 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.
8. Sybert VP. Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome. *J Med Genet*. 2002; 39(3):217-220.