

# 卵巢不敏感综合征(ROS)的综合诊断： 附1例ROS合并高雄激素血症报道

曾豪坤, 陈广树, 冉建民

暨南大学附属广州红十字会医院内分泌科, 广东 广州

收稿日期: 2024年4月23日; 录用日期: 2024年5月17日; 发布日期: 2024年5月24日

## 摘要

卵巢不敏感综合征(ROS)是由于卵巢组织对卵泡刺激素(FSH)和(或)黄体生成素(LH)不敏感引起的高促性腺激素性闭经或月经稀发、不孕的一种女性生殖内分泌疾病。临床罕见, 症状缺乏特异性, 易和卵巢早衰、多囊卵巢综合征等相混淆。本文通过1例25岁女性患者的诊断过程探讨ROS的综合诊断措施。我们认为对于高促性腺激素性月经异常的年轻女性, 尤其FSH升高为主者, 在排除卵巢器质性病变的基础上, 如抗苗勒管激素(AMH)正常, 就应考虑ROS, FSH及LH受体基因测序有助于诊断确立。

## 关键词

卵巢不敏感综合征, 高雄激素血症, 诊断

## Comprehensive Diagnosis of Ovarian Insensitivity Syndrome (ROS): A Case Report of ROS with Hyperandrogenemia

Haokun Zeng, Guangshu Chen, Jianmin Ran

Endocrinology Department of Guangzhou Red Cross Hospital Affiliated to Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Apr. 23<sup>rd</sup>, 2024; accepted: May 17<sup>th</sup>, 2024; published: May 24<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Ovarian insensitivity syndrome (ROS) is a female reproductive endocrine disease caused by high gonadotropin-induced amenorrhea, infrequent menstruation, and infertility due to the insensitivity of ovarian tissue to follicle stimulating hormone (FSH) and/or luteinizing hormone (LH). Clini-

文章引用: 曾豪坤, 陈广树, 冉建民. 卵巢不敏感综合征(ROS)的综合诊断: 附 1 例 ROS 合并高雄激素血症报道[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1526-1530. DOI: 10.12677/acm.2024.1451582

cally rare, the symptoms lack specificity and are easily confused with premature ovarian failure, polycystic ovary syndrome, etc. This article explores the comprehensive diagnostic measures for ROS through the diagnostic process of a 25-year-old female patient. We believe that for young women with high gonadotropin-induced menstrual abnormalities, especially those with elevated FSH, on the basis of excluding ovarian organic lesions, such as normal anti Mullerian hormone (AMH), ROS, FSH, and LH receptor gene sequencing should be considered to help establish diagnosis.

## Keywords

Ovarian Insensitivity Syndrome, Hyperandrogenism, Diagnosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

卵巢不敏感综合征(ROS)是由于卵巢组织对卵泡刺激素(FSH)和/或黄体生成素(LH)不敏感引起的高促性腺激素性闭经或月经稀发、不孕的一种女性生殖内分泌疾病,也称卵巢抵抗综合征及 Savage 综合征,由 Jones 和 Ruehsen 于 1967 年首次发现并报道[1]。其发病机制可能包括促性腺激素受体基因突变、卵巢局部调节因子异常等[2]。本病罕见,月经不规则这一非特异性症状经常是育龄女性的首发临床表现,患者性腺激素及促性腺激素检查特点与早发性卵巢功能不全(POI)相似,容易误诊和漏诊,尤其是轻型者。本文通过分析 1 例 ROS 合并高雄激素血症患者的诊断过程,探讨 ROS 的综合诊断措施。

## 2. 主要病例资料

患者女性,25 岁,因“月经周期延长 2 年”来就诊。患者 10 岁月经初潮,当时月经周期多为 30~35 天,每周期行经 5~7 天,经量偏多,伴有痛经。2 年前月经周期逐渐延长,多于 45 天左右,最长达 52 天,经量正常。无畏寒、乏力,无视野缺损,无潮热、出汗等不适,无多毛、痤疮、声音低沉等表现。2 年前外院查血 FSH: 20 IU/L, LH 正常(不详),医生建议“雌激素替代治疗”,但患者未予执行。半年前来我院妇科就诊,查性腺激素结果为: FSH: 19.37 IU/L、LH: 2.09 IU/L、催乳素(PRL): 4.29 ug/L、雌二醇(E2): 45.30 ng/L、睾酮(T): 1.33 ug/L;腹部 B 超提示子宫及双侧附件未检异常。考虑“多囊卵巢综合征可能”,常规服用“达英-35”,共 4 个周期,期间月经来潮规律。

既往有“桥本甲状腺炎并亚临床甲状腺功能减退”病史 7 年,近期服用左旋甲状腺素(L-T4): 50 ug/d,复查促甲状腺激素(TSH): 2.16 mIU/L,游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)均正常。患者未婚未育,无性生活史。患者无兄弟姐妹,父母非近亲结婚;母亲已故,月经情况不详,怀孕时无“男性化”表现。

入院查体: BP 132/72 mmHg, 体重指数(BMI) 20 kg/m<sup>2</sup>; 面部及四肢无畸形; 躯干及四肢毛发分布基本正常; 甲状腺 I 度大,质稍韧,表面光滑,未及结节; 双侧乳房发育正常; 双肺呼吸音清,心率 72 次/分,律齐; 腹部无明显异常; 阴毛分布正常; 外生殖器未见明显异常。

## 3. 主要实验室及功能检查资料

性腺激素与卵巢功能相关: LH: 2.87 IU/L、FSH: 22.90 IU/L、孕酮: 1.52 ug/L、PRL: 19.01 ug/L、

E2: 50.91 ng/L; T: 1.44 ug/L; 抗苗勒管激素(AMH): 3.440 ng/ml, 于年龄段正常范围。抗卵巢抗体 IgG 及 IgM 均阴性。

肾上腺功能相关: 血硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S): 1969.40 ng/ml, 于正常范围; 完善血皮质醇节律、24 h 尿游离皮质醇; 血甲氧基及去甲氧基肾上腺素、尿儿茶酚胺、卧立位醛固酮测定等均无明显异常。

生化检测及糖代谢相关: 75 g 葡萄糖耐量试验及胰岛素释放实验示正常血糖及胰岛素分泌模式。血肾功能、电解质等指标均于正常范围。尿蛋白阴性, 24 尿生化检查无明显异常。

影像学检查: 垂体增强 MRI 及肾上腺增强 CT、经腹部及直肠 B 超子宫及双附件均无异常发现。

染色体及基因检查: 染色体核型为 46, XX。行性别分化障碍相关基因测序, 发现 FSH 受体(FSHR)存在如下 2 个多态性杂合突变位点: 2p16.3 Exon10 c.2039G>A p.(Ser680Asn)及 c.919G>A p.(Ala307Thr), 而 LH/绒毛膜促性腺激素受体(LHCGR)存在如下多态性纯合突变位点: 2p16.3 Exon10 c.935A>G p.(Asn312Ser)。

## 4. 诊断、鉴别诊断思路及讨论

### 4.1. ROS 诊断的确立

患者育龄女性, 染色体核型正常; 出现月经周期延长、不规则; LH 正常而 FSH 水平显著升高。这些结果提示卵泡成熟障碍, 需鉴别 POI 及 ROS。前者的病理基础是卵母细胞数目减少或质量下降, 因而反映卵泡储备功能的 AMH 多明显减少; 后者为卵泡颗粒细胞对促性腺激素主要是 FSH 抵抗(受体基因突变)所致, 卵巢内卵泡细胞存在, 因而患者 AMH 接近同龄人水平[3]。该患者 AMH 水平完全正常, 基本排除 POI, 考虑 ROS 诊断。另外 FSHR 基因 Exon10 c.2039G>A 和 c.919G>A 两个多态性位点的存在具有辅助诊断的作用[4]。

### 4.2. 其他鉴别诊断

1) 多囊卵巢综合征(PCOS): 育龄女性月经不规则、雄激素水平升高应首先鉴别本病。PCOS 患者 LH/FSH 水平多升高, 卵巢 B 超检查可见小卵泡[5]; 同时由于窦卵泡数量增加及颗粒细胞过度分泌 AMH, 血 AMH 水平明显升高[6]。这些特征均与本例患者明显不符, 可予排除。2) 其他内分泌疾病: 本例患者 FSH 水平显著升高, 但结合内分泌功能试验及影像学检查, 可排除垂体功能性肿瘤、原发性甲状腺功能减退等内分泌疾病。3) 先天性肾上腺增生(CAH): 本例患者血 T 升高, 应排除肾上腺雄激素来源增多导致月经紊乱的可能性[7]。患者未常规行血 17 $\alpha$ -羟孕酮水平检测, 但皮质醇及 ACTH 水平无明显异常; 肾上腺来源的 DHEA-S 水平正常; 基因检测项目中包含了几乎全部 CAH 相关基因筛查未见显著突变, 临床亦可基本排除。

### 4.3. 本例患者高雄激素血症可能机制探讨

本例患者血 FSH 水平升高而 LH 水平正常, 提示主要为卵巢颗粒细胞对 FSH 不敏感, 而卵泡膜细胞对 LH 反应尚正常, 这是 ROS 中较为常见的类型[8], 文献报道中携带 Exon10 c.2039G>A 和 c.919G>A 两个多态性位点突变的 ROS 患者亦多为此表型改变[9]。正常女性 LH 调控卵巢卵泡膜细胞以胆固醇为原料合成脱氢表雄酮(DHEA)和雄烯二酮(A2)及 T。A2 及 T 释放入局部循环后被卵巢颗粒细胞摄取, 在芳香化酶作用下转化为 E2, 该过程受 FSH 的直接调控[7]。以 FSH 不敏感为主要类型的 ROS 患者其卵巢颗粒细胞转化 A2、T 为 E2 的过程受阻, 从而血循环中 T 水平可能升高。我们也进行了患者芳香化酶的基因, 发现存在同义突变(结果未列出), 推测不具有改变该酶活性的意义。该患者临床上高雄激素表现并不明显, 可能与其不同部位靶器官受体敏感性有关[7]。

#### 4.4. ROS 临床综合诊断措施的探讨

ROS 发病机制尚未完全明确, 目前报道较多的为 FSHR 失活性突变, 其它可能及机制还包括 FSH $\beta$  亚基失活性突变、促性腺激素受体后信号转导异常、颗粒细胞增殖因子调节异常、促性腺激素抗体的产生、其它促卵泡因子缺乏等[10]。1995 年 Aittomäki 等人[11]首次在芬兰的一个原发性闭经的家系中发现 FSHR 基因 7 号外 C566T 突变, 导致 FSHR 信号转导能力明显减弱。随后更多基因突变位点被发现, 包括 c.1222G>T、c.2039G>A、c.919G>A、c419delA、c1510C>T 等[3] [12] [13]。如突变影响 FSHR 功能严重, 患者可表现为原发性闭经及 FSH 水平明显升高; 但如突变仅部分影响 FSHR, 如本例患者存在的核苷酸多态性位点, 患者也可表现为月经不规则。但无论何种程度, 因存在卵泡发育成熟障碍, ROS 患者均存在生育障碍且对辅助生殖的促排卵治疗具有明显抵抗性[14] [15]。

青年女性高促性腺激素性闭经基本考虑 ROS 与 POI 或卵巢功能早衰(POF)进行鉴别[16]。目前 ROS 的诊断要点主要包括[17]: 1) 闭经或不同程度的月经紊乱; 2) 核型正常, 46, XX; 3) 血清促性腺激素水平: FSH 水平升高, 多数  $\geq 40$  IU/L; LH 可升高, E2 水平偏低; 4) 卵巢发育及小卵泡存在的证据: 此为 ROS 与 POI 或 POF 鉴别的关键证据。一般卵巢 B 超可见卵巢大小正常, 可见小卵泡, 皮质与髓质面积比例正常。有创检查包括腹腔镜或开腹探查卵巢活检, 术中一般可见卵泡形态及包膜正常, 病理检查可见大量的始基卵泡而无炎性细胞浸润, 明显有别于 POI 或 POF 的卵泡退化[18]; 5) FSHR 基因检测有助于诊断。以上证据中很显然卵巢发育及始基卵泡储备数目是 ROS 诊断和鉴别诊断的关键, 由于影像学重复性和客观定量存在不稳定性, 而有创的组织活检因其创伤性大现已少用[19]。近年来由于 AMH 检测已逐渐成熟, 且其水平和卵巢组织卵泡数目显著相关, 在育龄女性已有替代卵巢有创活检的趋势[19] [20]。鉴于 ROS 患病率较低且和 POI 或 POF 鉴别不易, 结合本病例及文献复习, 我们建议同时具有以下特征的育龄女性应考虑 ROS 诊断: 1) 月经不规则或闭经; 2) 符合正常女性染色体核型; 3) FSH 超过生理范围不同程度升高, 伴或不伴 LH 水平升高, T 水平升高者; 4) AMH 水平符合女性年龄段正常范围。进一步的综合诊断可考虑 FSHR 及 LHCGR 的基因检测, 不建议有创操作的卵巢活检。

#### 5. 结论

综上所述, ROS 是一种患病率较低但严重影响育龄女性生育能力的疾病, 部分患者临床表现不典型。我们提出基于 AMH 水平测定评估卵巢储备卵泡数目, 结合既往的临床诊断标准可能是一种简易、有效的综合诊断措施。但尚需在高促性腺激素性闭经的育龄女性患者中进行更多的观察研究。

#### 参考文献

- [1] de Moraes-Ruehsen, M. and Jones, G.S. (1967) Premature Ovarian Failure. *Fertility and Sterility*, **18**, 440-461.
- [2] 梁蕾, 施迎迎, 梅利斌, 等. 卵巢不敏感综合征基因研究进展及最新治疗[J]. 国际遗传学杂志, 2019(5): 365-370.
- [3] 李汶, 何文斌, 周立花, 等. 两个 FSHR 基因新突变导致的卵巢抵抗综合征研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(2): 196-199.
- [4] Ghezelayagh, Z., Totonchi, M., Zarei-Moradi, S., et al. (2018) The Impact of Genetic Variation and Gene Expression Level of the Follicle-Stimulating Hormone Receptor on Ovarian Reserve. *Cell Journal*, **19**, 620-626.
- [5] 多囊卵巢综合征诊治路径专家共识编写组. 多囊卵巢综合征诊治路径专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(4): 337-345.
- [6] Pellatt, L., Hanna, L., Brincat, M., et al. (2007) Granulosa Cell Production of Anti-Mullerian Hormone Is Increased in Polycystic Ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 240-245. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1582>
- [7] Agrawal, N., Datta, S., Chakrabarty, P., et al. (2019) An Access to Androgen Excess: The Ovary Unregulated. *Journal of the Association of Physicians of India*, **67**, 87-88.
- [8] Li, Y., Pan, P., Yuan, P., et al. (2016) Successful Live Birth in a Woman with Resistant Ovary Syndrome Following in

*Vitro* Maturation of Oocytes. *Journal of Ovarian Research*, **9**, Article No. 54.

<https://doi.org/10.1186/s13048-016-0263-6>

- [9] Simoni, M. and Casarini, L. (2014) Mechanisms in Endocrinology: Genetics of FSH Action: A 2014-and-Beyond View. *European Journal of Endocrinology*, **170**, R91-R107. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0624>
- [10] 牟珍妮, 孙振高, 宋景艳, 等. 卵巢不敏感综合征发病机制及管理策略的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(3): 232-234.
- [11] Aittomaki, K., Lucena, J.L., Pakarinen, P., *et al.* (1995) Mutation in the Follicle-Stimulating Hormone Receptor Gene Causes Hereditary Hypergonadotropic Ovarian Failure. *Cell*, **82**, 959-968. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90275-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90275-9)
- [12] Bramble, M.S., Goldstein, E.H., Lipson, A., *et al.* (2016) A Novel Follicle-Stimulating Hormone Receptor Mutation Causing Primary Ovarian Failure: A Fertility Application of Whole Exome Sequencing. *Human Reproduction*, **31**, 905-914. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew025>
- [13] Garcia-Jimenez, G., Zarinan, T., Rodriguez-Valentin, R., *et al.* (2018) Frequency of the T307A, N680S, and -29G>A Single-Nucleotide Polymorphisms in the Follicle-Stimulating Hormone Receptor in Mexican Subjects of Hispanic Ancestry. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **16**, Article No. 100. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0420-4>
- [14] 杨蕊, 王颖, 张春梅, 等. 卵巢不敏感综合征不孕患者助孕病例分析及文献回顾[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(1): 45-49.
- [15] 黄宝怡, 许培, 刘曼婷, 等. 卵巢抵抗综合征分级及病因研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(9): 963-966.
- [16] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗专家共识(2023 版) [J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(10): 721-728.
- [17] 吕淑兰, 曹缙孙. 卵巢不敏感综合征[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(5): 336-338.
- [18] Massin, N., Gougeon, A., Meduri, G., *et al.* (2004) Significance of Ovarian Histology in the Management of Patients Presenting a Premature Ovarian Failure. *Human Reproduction*, **19**, 2555-2560. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh461>
- [19] 孙赞, 朱琴玲. 辅助生殖技术中卵巢储备功能的评估[J]. 诊断学理论与实践, 2012, 11(3): 219-224.
- [20] 徐国萍, 葛芳, 张秀梅, 等. 卵巢早衰预测及诊治最新进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(5): 554-556.