

两者,患者意识清醒,配合度高,可较好完成 Valsalva 动作,从而提高检测 RLS 的敏感性。本研究结果显示,镇静组患者 TEE 对 PFO-RLS 分级情况与 c-TCD 一致性较好。

综上所述,非全麻镇静下 TEE 是目前诊断 PFO 及评估 RLS 较为理想、且易被患者接受的方式,有助于 PFO 相关疾病的诊断和治疗,适合在临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] 雷明,李清,许康,等.偏头痛合并卵圆孔未闭患者封堵治疗的观察研究[J].临床内科杂志,2019,36(9):636-637.
- [2] 段智慧,杨致远,宋彬彬,等.c-TCD 联合 c-TTE 在卵圆孔未闭右向左分流诊断中的应用[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(2):183-186.
- [3] 张玉顺,朱鲜阳.卵圆孔未闭处理策略中国专家建议[J].心脏杂志,2015,27(4):373-379.
- [4] 孙晓迪,潘寅兵,周晓凯,等.右美托咪定或丙泊酚复合芬太尼用于晚期癌痛植入式鞘内药物输注系统植入手术的比较[J].临床麻醉学杂志,2019,35(8):751-754.

- [5] 李琨.右美托咪定和丙泊酚在心脏手术后机械通气镇静时的应用效果[J].心血管外科杂志(电子版),2019,8(4):11-12.
- [6] Reddy VS, Shaik NA, Donthu B, et al. Intravenous dexmedetomidine versus clonidine for prolongation of bupivacaine spinal anesthesia and analgesia: a randomized double-blind study [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2013, 29(3):342-347.
- [7] Tomar GS, Singh F, Ganguly S, et al. Is dexmedetomidine better than propofol and fentanyl combination in minor day care procedures? A prospective randomised double-blind study [J]. Indian J Anaesth, 2015, 59(6):359-364.
- [8] 崔志卿,石海霞,吴凡.右美托咪定联合舒芬太尼用于老年胸外科手术患者术后镇痛的疗效观察[J].中国医药,2020,15(4):542-544.
- [9] 李媛,王世禄,衣晓卓,等.右美托咪定复合依托咪酯全麻对老年心脏手术患者脑氧代谢的影响[J].中国现代应用药学,2016,33(2):212-216.
- [10] 刘薇.丙泊酚及右美托咪定用于妇产科手术麻醉的镇静效果比较[J].中国卫生标准管理,2016,7(5):181-182.
- [11] 朱志华,刘杏,李景明,等.右美托咪定、丙泊酚和咪唑达仑辅助硬膜外麻醉的镇静效果比较[J].实用临床医药杂志,2017,21(3):170-172.

(收稿日期:2021-01-06)

(本文编辑:余晓曼)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.010

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.010>

· 病例报告 ·

15 岁少女卵巢早衰合并 Graves 病和慢性荨麻疹一例

林丹红 全会标 林乐韦华 纪群

[关键词] 卵巢早衰; Graves 病; 慢性荨麻疹; 序贯疗法; 心理疏导

[中图分类号] R5 [文献标识码] B

患者,女,15岁,因“闭经2年”于2019年6月就诊于我院。患者2余年前月经初潮,月经周期为18~21天,经期6~7天,月经来潮7个月后又因停经。既往史:6年前反复荨麻疹发作,检查发现对鲍鱼、牛奶、豆制品、蛋类过敏。4年前于外院确诊 Graves 病,甲疏咪唑治疗2余年后停药至今。个人史:生长、智力正常。母亲、外婆月经正常。体格检查:体温36.0℃,脉搏63次/分,呼吸20次/分钟,血压93/60 mmHg。身高161 cm,体重47 kg, BMI 18.1 kg/m²。上部量80 cm,下部量81 cm,指尖距161 cm。毛发分布及皮肤色素正常。乳房 Tanner II 期,外阴外观正常,阴毛 Tanner I 期。心、肺、腹、体格检查无异常,无颈璞、肘外翻、掌骨短等畸形。辅助检查:常规实验室检查指标及生化检查结果正常。血皮质醇及促肾上腺皮质激素(ACTH)水平及节律正常。甲状腺功能及抗体检查结果示:抗甲状腺过氧化物酶抗体>1 000 IU/ml(<5.61 IU/ml,括号内为正常参考值范围,以下相同)、促甲状腺受体抗体5.01 IU/ml(<1.75 IU/ml),三碘甲腺原氨酸(T₃)、甲状腺素(T₄)、游离三碘甲腺原氨酸

(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、促甲状腺激素(TSH)水平均正常。深睡1h生长激素和甲状旁腺激素水平正常。抗卵巢抗体、抗核抗体、抗可溶性抗原(ENA)多肽抗体均为阴性。性腺激素检查结果示:2018年12月24日、2019年1月28日查卵泡刺激素(FSH)为87.27 U/L、88.16 U/L(1.38~5.47 U/L),雌二醇为10.0 ng/L、15.8 ng/L(21.0~312.0 ng/L);抗苗勒管激素(AMH)<0.06 ng/ml(2.80~6.30 ng/ml)。乳腺、甲状腺、腹部超声及垂体MRI检查均未见异常。经直肠超声检查示:子宫体积小、内膜厚度约3 mm,大小约19 mm×15 mm×22 mm;双侧卵巢体积偏小,左侧大小为16 mm×7 mm×8 mm,右侧大小为18 mm×7 mm×9 mm,左侧卵巢内见1个大小约3.7 mm×3.3 mm 卵泡。骨龄约15~16岁,腰椎骨密度T值为-1.5。染色体检查为46,XX,全外显子基因检测未检测到闭经相关基因突变,基因拷贝数检测(CMV)未见异常。该患者的慢性荨麻疹、Graves 病诊断明确,目前病情暂无需特殊干预。患者在有短期欠规律的月经后出现闭经,身高正常,无颈璞、肘外翻等畸形,非条索卵巢、始基子宫,考虑为继发性闭经。实验室检查提示高促性腺激素、低雌激素水平,子宫、卵巢体积小,需进一步鉴别 Turner 综合征(TS)、46,XX 单纯性性腺发育不全和卵巢早衰(POF)等。该患者染色体核型正常,排除 TS。46,XX 单纯性性

作者单位:570311 海口,海南省人民医院 海南医学院附属海南医院 内分泌科

通讯作者:全会标, E-mail: quanhuibiao@aliyun.com

腺发育不全,即原发性闭经,其临床表现、性激素和 TS 相似^[1],部分因 FSH 受体基因突变而致病,呈常染色体隐性遗传或散发。本例患者为继发性闭经,全外显子基因及 CMV 检测未见异常,排除 46,XX 单纯性性腺发育不全。结合患者病史、妇科检查结果、多次检查 FSH > 40 U/L,雌二醇 < 30 ng/L 且 AMH 水平低下、染色体正常及全外显子基因检测为阴性,最后诊断为 POF。患者获悉病情后,因担心性发育及婚育,出现焦虑、学习成绩下降、失眠等情况。曾短期予以药物治疗辅助睡眠。后请心理医师疏导,同时给予雌二醇 0.5 mg 每日 1 次,补充钙剂和维生素 D。治疗 6 个月后随访,患者心理状态良好,学习成绩上升。乳房发育 Tanner III 期。复查妇科超声示:子宫较前增大,大小约 24 mm × 16 mm × 25 mm,卵巢大小无明显变化且未见卵泡。腰椎骨密度亦有改善,T 值为 -1.0。

讨 论

POF 的患病率随年龄增加呈直线增高,<20 岁为 0.01%,<30 岁为 0.1%,<40 岁为 1%^[2]。青少年 POF 大多数为原发性闭经,13% 为继发性闭经^[1]。POF 的诊断标准为:(1)年龄 <40 岁。(2)闭经时间 ≥ 6 个月。(3)两次(间隔 1 个月以上)血 FSH > 40 mIU/ml。POF 常见病因包括基因突变、染色体异常、免疫紊乱、医源性因素、环境损伤等,仅 10% ~ 15% 的 POF 能明确病因^[3]。荨麻疹患病率为 0.5% ~ 5%,持续 6 周以上称慢性荨麻疹,许多自身免疫性疾病如自身免疫性甲状腺疾病、多肌炎、系统性红斑狼疮(SLE)等都可能发生慢性荨麻疹^[4]。80% 的患者 10 年内会出现甲状腺疾病^[5]。该患者慢性荨麻疹患病 2 年后出现 Graves 病,与上述文献描述一致。

自身免疫功能紊乱可导致 POF。Grossmann 等^[6]发现,40.4% 的 POF 患者至少确诊 1 种自身免疫性疾病,如桥本甲状腺炎、SLE、类风湿性关节炎、克罗恩病等。有研究报道,SLE 患者 FSH 水平升高,雌激素、孕激素水平下降,POF 的发生率明显高于正常女性^[7]。人类卵巢是免疫系统攻击的目标,30% ~ 67% 的 POF 患者可检测到抗卵巢抗体,但 POF 的自身免疫因果关系很难追溯^[8]。Ruggeri 等^[9]报道了 1 例诊断 Graves 病和慢性荨麻疹的 36 岁女性,经抗组胺药物治疗荨麻疹效果欠佳,而在应用抗甲状腺药物控制 Graves 病后荨麻疹症状能自行缓解,Graves 病复发后荨麻疹症状也复发,在 38 岁出现 POF、闭经。该患者的人类白细胞抗原(HLA)为单倍型异常、卵巢抗体阴性,Ruggeri 等将该患者诊断为自身免疫性多内分泌腺病综合征(APS),并推测 Graves 病、慢性荨麻疹、POF 的遗传背景是 HLA 的等位基因异常。因此,对于先发生慢性荨麻疹、再发生自身免疫性甲状腺疾病的患者需高度关注其他疾病如 POF 的发生。

自身免疫功能紊乱可导致机体发生多种疾病,POF 可能是其中的一种结果。APS-2 型的主要组分为 Addison 病、自身免疫性甲状腺疾病、1 型糖尿病,与 HLA 的等位基因异常有关。本例患者慢性荨麻疹和 Graves 病的诊断明确,继发性闭经为免疫性 POF,综合诊断为不典型 APS-2。POF 发生 4 ~ 8 年可能会出现 Addison 病,因此,本例患者需进行随访及治疗,尽早发现隐匿存在的其他疾病,如 Addison 病、1 型糖尿病等。

青少年 POF 的治疗方案制定需从关注身体发育的药物治

疗及心理健康问题,患者常感到“绝望、震惊、困惑”。药物治疗应先模拟自然发育,采用小剂量雌激素递增方式治疗。身高未达预期身高前,推荐 1/8 ~ 1/10 的成人雌激素剂量^[10],经皮注射雌激素效果更佳^[11]。推荐起始剂量为 0.012 5 mg/d,每 6 个月增加 1 倍,最大剂量为 0.05 mg/d。治疗 18 个月后添加黄体酮。诱导青春期和乳房发育完成后,过渡到完全雌孕激素序贯疗法。近年来干细胞治疗 POF 也逐渐开展^[12]。此外,POF 患者骨质疏松风险比绝经后女性高^[13],青少年 POF 患者尚需积极补充钙剂、维生素 D,多参加户外活动。本例患者经过综合治疗后,子宫、乳房较治疗前有所增长,骨密度 T 值增加,患者的自信心明显增强,焦虑彷徨心理消除,身心健康明显改善,学习成绩稳定。

本例患者为罕见不典型青少年 APS,疾病逐步发展,诊断由多学科联合进行,因此需综合考虑,及早诊断与干预,才能取得较好的治疗效果。本例患者为青少年 POF,患者的身体及心理发育均不成熟,需同时进行身体发育及心理干预,多学科合作治疗,引导患者正常成长。我们将长期跟踪随访该患者,根据病情变化及患方意愿,及时调整、优化诊疗方案。

参 考 文 献

- [1] American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion 605: Primary ovarian insufficiency in adolescents and young women [C]. Obstet Gynecol, 2014, 124(1): 193-197.
- [2] Sadeghi MR. New hopes for the treatment of primary ovarian insufficiency/premature ovarian failure[J]. J Reprod Fertil, 2013, 14(1): 1-2.
- [3] Gordon CM, Kanaoka T, Nelson LM. Update on primary ovarian insufficiency in adolescents[J]. Curr Opin Pediatr, 2015, 27(4): 511-519.
- [4] Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. Urticaria and angioedema[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2018, 14 (Suppl 2): 59.
- [5] Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(5): 1307-1313.
- [6] Grossmann B, Saur S, Rall K, et al. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure[J]. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2020, 25(1): 72-75.
- [7] 周玲, 陈晓翔, 陈怡, 等. 系统性红斑狼疮患者激素水平变化与卵巢功能早衰的临床研究[J]. 临床内科杂志, 2015, 32(5): 344-345.
- [8] Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure[J]. Prz Menopauzalny, 2016, 15(4): 210-214.
- [9] Ruggeri RM, Vita G, D' Angelo AG, et al. The unusual association of Graves' disease, chronic spontaneous urticaria, and premature ovarian failure: report of a case and HLA haplotype characterization[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2013, 57(9): 748-752.
- [10] Divasta AD, Gordon CM. Hormone replacement therapy and the adolescent [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2010, 22(5): 363-368.
- [11] Shah S, Forghani N, Durham E, et al. A randomized trial of transdermal and oral estrogen therapy in adolescent girls with hypogonadism[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2014, 2014(1): 12.
- [12] Sheikhsari G, Aghebati-Maleki L, Nouri M, et al. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 254-262.
- [13] Bakhsh H, Dei M, Bucciantini S, et al. Premature ovarian insufficiency in young girls: repercussions on uterine volume and bone mineral density [J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(1): 65-69.

(收稿日期: 2020-09-15)

(本文编辑: 张一冰)