

· 病例报告 ·

特发性低促性腺激素性性腺功能减退症患者IVF助孕宫内妊娠1例报告

刘婧¹, 侯振^{2*}, 郭小芹¹, 韩文权¹, 燕敏¹, 吉别克·瓦提别克¹, 夏拉帕提·阿布都外力¹, 乌丽太·沙德尔伙加¹
¹新疆伊犁哈萨克自治州妇幼保健院生殖医学中心, 新疆 伊宁 835000; ²南京医科大学第一附属医院生殖医学中心, 江苏南京 210029

[关键词] 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症; 促排卵; 人绒毛膜促性腺激素; 妊娠

[中图分类号] R711.6

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)09-1403-03

doi:10.7655/NYDXBNS20190930

低促性腺激素性性腺功能减退症(hypogonadotropic hypogonadism, HH)是由下丘脑分泌促性腺激素释放激素或垂体分泌促性腺激素缺乏或不足引起的一组疾病,临床表现为促卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平异常低下,雌二醇(estradiol, E2)水平低下,卵泡发育停滞,原发性闭经,女性第二性征缺如,嗅觉减退或丧失,但女性内生殖器分化正常。

特发性低促性腺激素性性腺功能减退症(idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH)属于下丘脑原发性器质性病变,是指下丘脑促性腺激素释放素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)合成分泌缺陷致使垂体单纯性促性腺激素分泌不足所引起的性腺功能减退,可伴有嗅觉缺失或减退,在临床上较为罕见,雌孕激素替代治疗可促进和维持女性第二性征发育及人工月经周期,对于有生育要求的患者,补充促性腺激素释放激素或促性腺激素可诱导患者卵泡发育、排卵,甚至妊娠。目前国内外对女性IHH的致病基因及治疗都有解读及分析。伊犁州妇幼保健院生殖中心诊治1例IHH患者,对其多次促排卵并经体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)后宫内妊娠,现报道如下。

1 病例资料

患者,女,31岁,一直未自然行经,于21岁起予以克龄蒙(戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片 2 mg/1 mg)前11 d每日口服1片白片,后10 d每日口服1片橙红色片,停药后等月经来潮,月经第5天继续口服克龄蒙每日1片激素替代治疗,行经至今。27岁结婚,婚后夫妻关系和谐,性生活正常,未避孕未孕4年。2018年1月因“原发性不孕、低促性腺激素性闭经”就诊于我中心,首诊前一直于月经第5天开始口服克龄蒙每日1片激素替代治疗,患者既往体健,无手术史。体格检查:神志清,智力正常,身高178 cm,体重75 kg,嗅觉正常,乳房扁平,外阴幼稚型,无阴毛,小阴唇发育幼稚,阴道畅,宫颈小,光滑,子宫前位,偏小,双附件无明显异常。性激素:FSH 1.7 mU/mL, LH <0.2 mU/mL, E2 31.1 pg/mL,泌乳素(prolactin, PRL)5.1 ng/mL,睾酮(testosterone, T)21.29 ng/dL。甲状腺功能:促甲状腺素(thyrotropin, thyroid stimulating hormone, TSH)3.21 μ U/mL,甲状腺过氧化物酶抗体(antithyroid peroxidase autoantibody, TpoAb)>1 000 U/mL。染色体核型:46,XX。月经第3天行阴道B超:子宫前位,大小约36 mm×22 mm×22 mm,内膜呈线型,右卵巢大小14 mm×12 mm×9 mm,可见4~5枚细小卵泡,左卵巢大小18 mm×12 mm×8 mm,可见1枚卵泡。

因患者生育要求强烈,既往已明确诊断为IHH并给予激素替代治疗行经至今,月经第3天性激素:FSH 2.5 mU/mL, LH <0.2 mU/mL, E2 <25 pg/mL,

[基金项目] 新疆伊犁哈萨克自治州生殖医学中心江苏援疆项目;江苏省妇幼健康重点人才项目资助(FRC201748)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:zhhou1981@126.com

B超:窦卵泡数(antral follicle count, AFC)(5+1)枚,各项检查无明显异常,考虑可行IVF-ET助孕治疗。男方精液分析:轻度弱精症。

2018年3月开始行第1周期IVF-ET助孕治疗,于月经第3天给予尿促性素(urinary gonadotrophin, HMG)225 U/d,5 d后(月经第8天)根据卵泡体积及激素水平加用人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)50 U,6 d后(月经第14天)依据卵泡大小及激素水平,HMG改为300 U/d,HCG改为100 U/d,6 d后(月经第20天)出现1枚大于14 mm优势卵泡维持HMG 300 U/d、HCG 100 U/d,2 d后(月经第22天)优势卵泡直径>18 mm,给予HCG 8 000 U肌注诱导卵泡成熟,注射后36 h行取卵术,未获卵。最终该周期促排卵期间促性腺激素(gonadotropins, Gn)用药19 d,HMG 4 875 U(65支),HCG 1 100 U。

2018年6月行第2周期IVF-ET助孕治疗,于月经第2天先用低剂量HCG 100 U/d,5 d后(月经第7天)加用HMG 225 U/d,5 d后(月经第12天)未见优势卵泡,HMG改为300 U/d,HCG改为100 U/d隔日注射,5 d后(月经第17天)有2枚大于14 mm优势卵泡维持HMG 300 U/d、HCG 100 U/d隔日注射,3 d后(月经第20天)HMG加到375 U/d,HCG依然100 U/d隔日注射,1 d后(月经第21天)有10枚大于14 mm优势卵泡发育,3枚优势卵泡直径大于18 mm,给予HCG 8 000 U肌注,常规取卵,共获卵10枚,其中1枚畸形卵,体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)5枚,卵胞浆内单精子显微注射(*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI)受精4枚,无可利用胚胎。最终该周期促排卵期间Gn用药14 d,HMG 3 900 U(52支),HCG 1 500 U。

2018年8月行第3周期IVF-ET助孕治疗,前1周期HMG启动剂量为225 U/d,获卵数目10枚,但无可利用胚胎,本周期促排卵方案启动剂量加大,为预防卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)发生,促排卵后期加用HCG,于月经第3天HMG起始300 U/d,14 d后(月经第17天)仍未见优势卵泡,HMG改为375 U/d,加用HCG 100 U/d,8 d后(月经第25天)有6枚大于14 mm优势卵泡,2 d后(月经第27天)有10枚大于14 mm优势卵泡发育,因Gn用药时间长,用量大,为预防OHSS,3枚优势卵泡直径>18 mm时给予HCG 7 000 U肌注,常规取卵,共获卵10枚,IVF 9枚,可用胚胎5枚,优质胚胎3枚,移植胚胎2枚,均为优质胚胎,术后常规黄体支持,移植后14 d,查血HCG:阴性。最终该周期促排

卵期间Gn用药24 d,HMG 7 950 U(106支),HCG 1 000 U。因患者激素替代维持月经、卵巢功能低下需采用激素替代周期准备内膜^[1],于2018年10月(第2次月经的第3天)予以人工周期方案,补佳乐6 mg/d,共计8 d,监测B超提示子宫内膜>8 mm,予以黄体支持转化内膜,4 d后移植卵裂期胚胎1枚(优质胚胎),移植后14 d查血HCG 1 998 mU/mL,移植后28 d B超:宫内早孕,胚胎存活(约符合孕49 d)。

2 讨论

正常女性月经周期的维系,主要依赖于下丘脑-垂体-卵巢轴(hypothalamic-pituitary-ovarian axis, H-P-O-A)之间复杂的相互作用及生殖道的通畅,而H-P-O-A功能紊乱或生殖道异常将会导致月经紊乱甚至闭经。相关文献报道,IHH是HH中最常见的类型,发病率约为1/50 000^[2-4],青春期或成年女性IHH患者应行人工周期以维持第二性征,有生育要求者行促排卵治疗^[5-6]。因IHH患者卵巢长期处于休眠状态,需要较长时间的诱导期^[7],对于优势卵泡的发育必须有合适的LH分泌,无论卵泡期还是黄体期,LH起着非常重要的作用,由于HH患者缺乏FSH和LH,单用FSH促排卵效果不理想,所以推荐应用HMG促排卵治疗,HMG(75 U/支)有效成分是75 U FSH和75 U LH^[8-9]。

由于IHH患者缺乏FSH和LH,给予促排卵治疗中多数患者对HMG反应良好,排卵率和妊娠率较高,国内外报道排卵率可达70%以上,妊娠率达23%~42%。康艳等^[10]报道促排卵中卵巢反应不同、卵泡生长速度不同、卵泡数量不同,在卵泡生长发育过程中,当卵泡直径>10 mm时,卵泡颗粒细胞开始表达LH受体和HCG受体,LH对颗粒细胞和卵泡膜组织同时发挥作用来维持卵泡生长发育和成熟,而HCG有类LH的作用,但其活性强,半衰期长,在促排卵过程中能发挥更强的LH作用,所以在促排卵过程中加用低剂量HCG有利于卵泡的生长发育,使小卵泡闭锁,缩短促排卵时间,还可预防OHSS的发生,并可以得到良好的妊娠结局^[11-14]。此患者第1周期予以小剂量HCG联合HMG促排卵,未获卵。第2周期治疗时考虑HMG中LH活性并不稳定,而HCG半衰期长达33 h,对LH的刺激更稳定,且小剂量HCG模拟LH可能在卵泡早期就通过促进睾酮合成增多而促使更多的窦卵泡募集,以及使E2合成底物增加,从而改善卵子的发育质量^[15],故先给予HCG,但未得到良好的治疗结局。第3周期沿用第1周期方案,只

是促排卵启动剂量加大,扳机后获得可用胚胎,并宫内妊娠。

相关报道认为IHH患者促排卵治疗应从小剂量开始,但最终需大剂量促排卵药物卵巢才会有反应,所以促排卵起始用药剂量小,用药总量多,用药时间长^[16-17]。通过对该患者的治疗及观察,建议针对个体化选择比较合适的启动剂量,加强监测卵泡发育情况及激素水平,本中心的经验是Gn起始剂量为HMG 225 U/d,并采用剂量递增方案,当出现优势卵泡时维持原剂量,期间可联合应用小剂量HCG减少HMG剂量和缩短促排卵时间。

[参考文献]

- [1] 肖潇,蔡立义,熊芳,等.冻融胚胎移植的3种内膜准备方法比较[J].南京医科大学学报(自然科学版),2014,34(5):685-688
- [2] Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited[J]. Clinics, 2013, 68(1):81-88
- [3] Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Consensus document: European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism - pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11(9):547-564
- [4] Bry-Gaillard H, Larrat-Ledoux F, Levaillant JM, et al. Anti-Mullerian hormone and ovarian morphology in women with isolated hypogonadotropic hypogonadism/Kallmann syndrome: effects of recombinant human FSH [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(4):1102-1111
- [5] Tang RY, Chen R, Ma M, et al. Clinical characteristics of 138 Chinese female patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism [J]. Endocr Connect, 2017, 6(8):800-810
- [6] 刘兆祥,伍学焱.女性低促性腺激素性腺功能减退症诱导排卵治疗进展[J].中华内分泌代谢杂志,2015,31(1):83-85
- [7] 古芳,徐艳文.低促性腺激素性腺功能减退症患者的促排卵[J].中国计划生育和妇产科,2014,6(3):16-19,26
- [8] 王国萍,吴瑞芳,何芳.小剂量hCG联合hMG在低促性腺激素性腺功能减退症中促排卵的应用[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2015,34(3):196-198
- [9] Kauffman RP. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and pregnancy in a 35-year-old woman: a case report[J]. J Reprod Med, 2008, 53(2):132-134
- [10] 康艳,傅永伦,匡延平.控制性超促排卵过程中添加低剂量人绒毛膜促性腺激素的效果分析[J].生殖与避孕,2012,32(9):582-588
- [11] 孟昱时,马兰,杨晓玲.低促性腺激素性腺功能减退症的临床特征和助孕治疗分析[J].实用妇产科杂志,2011,27(3):217-218
- [12] 江抒恬,匡延平.低促性腺激素性腺功能减退症患者助孕治疗的研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2017,37(1):128-133
- [13] 高洪伟.绒毛膜促性腺激素的分子特性及其临床应用[J].药品评价,2014,11(5):33-37
- [14] 吴晓燕,宋玉,李志凌,等.下丘脑-垂体性闭经不孕患者30个助孕周期治疗分析[J].中国伤残医学,2014(11):97-99
- [15] 王海燕,李北氢,谷祝君.下丘脑垂体性闭经应用HMG联合小剂量hCG促排卵成功妊娠4例分析及文献回顾[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2017,36(5):364-367
- [16] Gomes MO, Vieira CS, Moura MD, et al. Controlled ovarian stimulation with exclusive FSH followed by stimulation with hCG alone, FSH alone or HMG [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2007, 130(1):99-106
- [17] Chan C, Liu K. Clinical pregnancy in a woman with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and low AMH: utility of ovarian reserve markers in IHH [J]. J Assist Reprod Genet, 2014, 31(10):1317-1321

[收稿日期] 2019-01-03