

A Case Report of Secondary Amenorrhea after Treatment for Adult Steele's Disease

Bing Lu

Linxia Maternal and Child Health Hospital, Linxia, Gansu, 731000, China

Abstract

Adult still's disease (AOSD) is a rare systemic inflammatory disease with complex and diverse clinical manifestations. There are few clinical reports of secondary amenorrhea in adult patients with Still's disease, and there is currently no reliable evidence-based medical evidence for the treatment of similar cases. The paper aims to provide reference for the clinical diagnosis and treatment of similar amenorrhea patients by reporting a case of adult Steele's disease combined with secondary amenorrhea in clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Adult-onset Still's Disease; secondary amenorrhea; integrated traditional Chinese and western medicine treatment

成人斯蒂尔病治疗后合并继发性闭经 1 例报告

禄冰

临夏州妇幼保健院, 中国·甘肃 临夏 731000

摘要

成人斯蒂尔病 (Adult-onset Still's Disease, AOSD) 是一种罕见的全身性炎症性疾病, 临床表现复杂多样。临床上关于继发于成人斯蒂尔病患者的继发性闭经病例鲜有报道, 关于类似病例的治疗目前尚无可靠循证医学证据。论文通过对临床诊疗中一例成人斯蒂尔病合并继发性闭经病例的报道, 意在为类似闭经病人的临床诊治工作提供参考。

关键词

成人斯蒂尔病; 继发性闭经; 中西医结合治疗

1 引言

成人斯蒂尔病是一种罕见的全身炎症反应综合征, 临床表现复杂多样。关于成人斯蒂尔病治疗后出现的继发其他系统病变的病例鲜有报道。继发性闭经以持续性月经停闭为特征, 是临床常见病, 属于疑难性月经病, 病机复杂, 治愈难度较大^[1]。关于继发于其他疾病的继发性闭经患者的治疗原则为先治其他疾病, 或者与原发病调经并治。研究表明, 继发性闭经患者的优势治疗方案首选中西医结合治疗, 在临床中应将中西医有机结合起来, 可以做到扬长避短, 既可收到近期明显的治疗效果, 又可以巩固远期的治疗效果^[2]。论文结合跟师门诊治疗一例继发于成人斯蒂尔病的继发性闭经患者的治疗经过报道如下。

2 病例资料

患者女, 36岁, 因闭经1年于2023年5月18日在甘

肃中医药大学附属医院名老中医门诊就诊。患者于2020年7月“因间断发热2年余, 再发1月”。就诊于兰州大学第一医院, 入院后实验室检查: 白细胞 (WBC) $16.12 \times 10^9/L$, 淋巴细胞百分比 9.7%, 单核细胞百分比 1.3%, 中性粒细胞百分比 88.5%, 嗜酸性粒细胞百分比 0.4%, C-反应蛋白 (CRP) 83.56mg/L, 红细胞沉降率 (ESR) 75 mm/h, 降钙素原 0.052ng/ml (0-0.046), 乳酸脱氢酶 (LDH) 398U/L (15-240), 副流感病毒 1, 2, 3 型 IgM 抗体弱阳性, 布氏菌抗体测定阴性, 自身抗体全项均为阴性, 巨细胞病毒阴性, EB 病毒阴性, 结核杆菌细胞免疫反应阴性, 抗心磷脂抗体 13GPL/ml (< 12 阴性, 12-18 可疑, > 18 阳性), 抗核糖核酸抗体阴性。免疫球蛋白 + 补体测定示: 补体 C3 含量测定 2.16g/L (0.90-1.80), 补体 C4 含量测定 g/L (0.10-0.40), 风湿病三项: CPR163mg/L (0-5), 类风湿因子测定 < 11300IU/ml (0-15) 铁蛋白 4696ng/ml。传染病系列阴性, 肿瘤标志物检查阴性, 肝肾功检查未见明显异常, 胸部正位片: 双肺未见明显异常。心脏彩超提示: ①三尖瓣、肺动脉瓣反流少量; ②左心舒张收缩功能正常。消化系统 B 超未见明显异常。胸部 CT 检查提示: ①右肺中叶内侧段条

【作者简介】禄冰 (1992-), 女, 中国甘肃会宁人, 本科, 主治医师, 从事中医妇科临床研究。

索；②左乳内上象限软组织密度结节，建议进一步检查；③双侧腋窝多发淋巴结显示。

诊断为：①成人斯蒂尔病；②累及全身的类风湿性关节炎。经予抗感染、抗风湿、止痛、补钙等对症支持治疗，病情好转出院。出院后口服甲氨蝶呤片 12.5mg 1 次/周，重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白皮下注射 25mg 2 次/周，经治疗病情平稳。2021 年 3 月再次因“间断发热，双侧肩部、髋部疼痛 2 年余”就诊于空军军医大学第一附属医院，入院后完善相关辅助检查：自身抗体系列阴性；免疫三项+五项：C-反应蛋白 2.69mg/dl，免疫球蛋白 G1660.00mg/dl，类风湿因子 59.601U/ml，余阴性；免疫六项：IgG111.000g/L，余正常；超敏 C 反应蛋白 28.70mg/L；血清淀粉样蛋白 A>222.00mg/L；血沉 34mm/h；铁蛋白 202.000ug/L；肿瘤标志物：细胞角蛋白 19 片段 3.690ng/mL，人附睾分泌蛋白 477.420pmol/L，绝经前卵巢癌风险预测概率 18.52%，余正常；病毒系列：巨细胞病毒抗体 IgM 阳性，抗 EBV 核抗体 IgG 阳性，抗 EBV 衣壳抗体 IgG 阳性，余阴性；巨细胞病毒，乙肝病毒 DNA 定量正常；ANCA：MPO 土，余阴性。抗磷脂抗体阴性；淋巴细胞亚群绝对计数：淋巴细胞计数 1496.00 个/ul，总 T 细胞计数 1323.00 个/ul，NK 细胞计数 102.00 个/ul，抑制/细胞毒细胞计数 855.00 个/ul，辅助/诱导细胞计数 376.00 个/ul，B 细胞计数 66.00 个/ul，余正常；十二项细胞因子：干扰素 γ 34.91pg/mL，白介素 6 10.13pg/mL，余正常；T-SPOT 正常；AKA 阳性，抗 CCP 抗体，抗 MCV 抗体阴性。心电图正常；心脏彩超正常，诊断为：成人斯蒂尔病，予醋酸泼尼松 15mg/日 + 抗感染治疗后病情好转出院，出院后改用口服醋酸泼尼松片 12.5mg 1 次/日联合甲氨蝶呤片 10mg 1 次/周治疗，现病情控制良好，偶有在受凉后出现类似重感冒的症状，如体温升高，咳嗽、咳痰等，服药后症状可缓解。现下患者无频发体温升高，复查血清铁蛋白 62.79ng/mL，各项炎性指标均恢复正常。

患者因“闭经 1 年”就诊。刻下症见：精神抑郁，情绪不宁，时有烦躁不安，食纳不佳，体倦乏力，怕冷恶风，夜眠差，入睡困难，多梦易醒，掉发严重，便秘（3-4 日一行），小便正常。舌质紫黯，边尖红，有齿痕，苔白厚腻。双侧尺脉沉弱，关脉略弦。6 月前曾使用雌孕激素周期治疗，服用雌孕激素后有月经来潮，停药后复又出现闭经，此后患者自行停药至今。既往史及个人史均无特殊。婚育史：24 岁结婚，孕 1 产 1，育有 1 女，现年 15 岁。体格检查：体重 70kg，身高 158cm，体重指数 28，体型偏胖，上唇、四肢部位毛发稍多，甲状腺不肿大，心、肺无异常，腹平软，无压痛，未触及包块。实验室检查：血常规、尿常规、大病常规均未见明显异常，生化全项正常，性激素六项：睾酮 0.03ng/mL（正常 0.029~0.481ng/mL），促卵泡素 68.2mIU/mL（正常 3.5~12.5mIU/mL），促黄体素 43.4mIU/mL（正常 2.4~12.6mIU/mL），泌乳素 13.0ng/mL（正常 4.49~23.3ng/mL），

孕酮 0.05ng/mL（正常 0.057~0.893ng/mL），雌二醇 5.0Pg/mL（正常 30.9~90.4Pg/mL）。抗缪勒氏管激素 < 0.06ng/mL（正常中值浓度 1.93，参考区间 0.33~7.21ng/mL）。子宫附件 B 超示：子宫前位，体积 33×36×22cm，内膜厚 2.5cm。附件区：左侧卵巢大小 17×8mm，右侧卵巢 15×9mm，双侧卵巢内均未探及明显直径大于 4mm 的卵泡样回声。超声提示：子宫体积略小，子宫内膜菲薄，双侧卵巢体积小。

3 讨论

成人斯蒂尔病（Adult-onset Still's Disease, AOSD）是一种罕见的全身炎症反应性疾病，本病的典型临床表现是不明原因高热、关节炎、一过性橘红色皮疹，通常伴有咽喉痛、肝脾淋巴结肿大等，实验室检查结果中白细胞、红细胞沉降率、血清铁蛋白等明显升高。严重者可能出现全身多系统损伤综合征。目前，AOSD 的病因尚不清楚，可能与遗传、感染等相关因素有关，其发病机制主要与先天性免疫、获得性免疫、细胞免疫等因素相关^[3]。其中免疫调节的异常在 AOSD 发病中起着至关重要的作用。体液免疫紊乱的主要表现为高球蛋白血症。细胞免疫紊乱的主要表现为血液中的中性粒细胞、单核细胞增多，肿瘤坏死因子（TNF）、白介素（IL）-1 及 IL-6 等细胞因子的异常表达^[4]。目前 AOSD 的治疗常用西药有非甾体类抗炎药、糖皮质激素、改善病情的抗风湿药等。中医学无 AOSD 的诊断，根据本病的临床表现，中医各家形成了不同看法。何宜霖等人^[5]从“温病”论治，提出治当滋阴清热生津，方用青蒿鳖甲汤之类加减。范永升等人^[6]提出“热疹痹”，治当清热祛湿，解毒通络。本病后期病程缠绵反复，郭会卿等人^[7]认为长期发热则伤津耗气，气血阴阳俱损，治疗当以补益气血为主，方用补中益气汤之类加减。

AOSD 的病情多种多样，AOSD 合并继发性闭经的报道很少，关于 AOSD 对于月经的影响目前尚无明确依据。因此，AOSD 合并继发性闭经患者的治疗缺乏相关循证医学证据，大部分来自医师的临床经验。继发性闭经是妇科临床常见病，属于疑难性月经病的一种，病机复杂多样，治疗周期长，病人依存性参差不齐，治愈难度较大。关于继发于其他疾病的继发性闭经患者的治疗原则为先治其他疾病，或者与原发病调经并治。相关研究表明，对于继发性闭经，中医辨证论治与西医辨病相结合是一条有效途径。其优势在于：①可避免单纯运用中医辨证治疗的盲目性和不确定性；②可减少性激素药物的副作用和服用周期，有利于巩固疗效^[8-10]。

本例患者在发生继发性闭经以前已明确诊断为 AOSD，经激素及免疫抑制治疗后病情控制良好。近 1 年来出现闭经，经雌孕激素周期疗法治疗后有月经来潮，排除子宫性闭经可能，故该患者出现继发性闭经多考虑 AOSD 治疗过程中的长期慢性消耗导致。对于本例患者，在其治疗上主要针对 AOSD，在预防该疾病复发的基础上对继发性闭经

进行中医辨证论治,在必要时加用雌孕激素周期治疗。本例患者原发性疾病病程较长,现下仍偶有体温升高,咳嗽、咳痰等临床表现,结合中医诊断继发性闭经的病机,医师以为该患者继发性闭经主要考虑久病伤肾,肾中精亏,冲任不充,血海不能按时盈满;又热盛则津液亏损,津亏日久则营血暗耗,冲任血少,血海空虚,遂出现月经停闭。结合患者临床症状及舌脉情况,中医辨证当属肾精亏虚兼气血虚证,治当以滋阴补肾、填精益髓、调补气血。应用中药调周法治疗,经前期重在温补肾阳,佐以健脾益气,同时根据患者自身久病气血亏虚较重的情况,方用右归丸合八珍汤加减,具体方药如下:熟地 15g,山药 15g,酒萸肉 15g,盐菟丝子 15g,醋龟甲 15g(先煎),党参 15g,黄芪 20g,茯苓 15g,白术 15g,当归 15g,补骨脂 12g,炙淫羊藿 15g,黄精 15g,紫石英 15g(先煎),甘草 12g,炒麦芽 15g,建曲 6g,珍珠母 15g(先煎),经期第 15 天开始服药,连续服用 11 天,在此方的基础之上加用定坤丹,早晚各半瓶。经后期重在滋阴补肾,固护阴血,方用左归丸合二至丸加减治之,具体用药如下:党参 15g,茯苓 15g,麸炒白术 15g,当归 15g,熟地 15g,炒白芍 15g,枸杞子 15g,覆盆子 15g,女贞子 15g,醋龟甲 15g(先煎),盐巴戟天 15g,盐菟丝子 15g,鹿角霜 15g(先煎),甘草 12g,炒麦芽 15g,建曲 6g,珍珠母 15g(先煎),经期第 5 天开始服药,连续服用 10 天。行经期重点在于补肾活血调经,方用归芍地黄汤合通淤煎加减治之,具体方药如下:当归 10g,黄芪 20g,赤芍 10g,熟地 10g,柴胡 10g,香附 10g,炒枳壳 10g,乌药 10g,延胡索 15g,续断 10g,盐巴戟天 10g,炒桃仁 10g,三棱 10g,王不留行 10g,益母草 30g,路路通 10g,月经第 1 天开始,连续服用 3 天。同时配合“戊酸雌二醇/雌二醇地屈孕酮片”治疗 1 个月经周期后,患者诉月经来潮,精神抑郁情况好转,无烦躁不安,睡眠较前好转,食纳较前好转,乏力、恶风、怕冷等临床症状较前明显好转。使用中药周期疗法连续治疗 3 个月经周期,现患者仍在随访中。

综上所述,由于成人斯蒂尔病的临床表现复杂多样,病因病机尚不明确,故临床医生对成人斯蒂尔病的认识有限。目前妇女月经与成人斯蒂尔病之间的关系不明确,成人斯蒂尔病合并继发性闭经患者的治疗尚无据可依。对于本例患者,治疗上应注重原发性发病,应在原发疾病控制后出现闭经症状的早期进行性激素测定,及时治疗,适时介入中药治疗,方可争取最好的预后。

参考文献

- [1] 冯晓玲,张婷婷.中医妇科学(第5版)[M].北京:中国中医药出版社,2021.
- [2] 付钰莹,杜小利,张凯宁,等.病理性继发性闭经的中医药治疗概况[J].中医药临床杂志,2021,33(10):2039-2041.
- [3] Kalyoncu U, Solmaz D, Emmungil H, et al. Response rate of initial conventional treatments, disease course, and related factors of patients with adult-onset Still's disease:Data from a large multicenter cohort[J]. J Autoimmun, 2016,69(3):59-63.
- [4] 李向宇,陈琨,薛愉,等.成人斯蒂尔病发病机制和实验室检测研究进展[J].中华临床实验室管理电子杂志,2015,3(4):212-215.
- [5] Mavragani CP, Spyridakis EG, Koutsilieris M. Adult-onset Still's disease from pathophysiology to targeted therapies[J]. Int J Inflamm,2012(102):879020.
- [6] 陈国庆,杨小梅,高媛,等.复发性流产合并成人斯蒂尔病妊娠成功分娩1例报告[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(11):1213-1215.
- [7] 何宜霖,汲泓.卫气营血理论在成人斯蒂尔病辨证中的应用[J].吉林中医药,2014,34(1):20-22.
- [8] 包洁,李正富,王新昌.范永升教授成人斯蒂尔病中医诊治特色探析[J].浙江中医药大学学报,2013,37(3):261-263.
- [9] 郭永昌,曹玉举.郭会卿教授“甘温除热法”治疗成人still病经验[J].中医药导报,2012,18(7):18-20.
- [10] 李致远,王文玲.继发性闭经的中西医治疗进展[J].中医研究,2013,26(1):78-80.