

# 先天性子宫内缺如 (MRKH综合征) 1例

林梓欣<sup>1</sup> 李莉<sup>2</sup>

1. 广州医科大学第三临床学院

2. 广州医科大学附属第三医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i6.17068

**[摘要]** 原发性闭经是指14岁以上女性未出现第二性征及初潮；或16岁以上女性虽有第二性征发育但未见初潮。原发性闭经最常见的病因是卵巢功能不全及生殖道异常。其中生殖道异常以穆勒管发育不全(MRKHS)最为常见。MRKH综合征可分为两型：MRKHS I型指仅有单纯穆勒管发育异常；II型指至少伴有一种先天性畸形(如肾、骨骼、心脏异常或听力缺陷等)的穆勒管发育不全。学者研究表明MRKH综合征是原发性闭经最常见的病因，该综合征表现为女性外生殖器及第二性征发育正常，但子宫及阴道上2/3发育异常。这是一种罕见疾病，发病率约1/5000。该病例报告了一例MRKH综合征，因原发性闭经确诊。

**[关键词]** 先天性子宫内缺如；原发性闭经；MRKH综合征

**中图分类号：**R711.5 **文献标识码：**A

## One Case of Congenital Endometrial Absence (MRKH Syndrome)

Zixin Lin<sup>1</sup>, Li Li<sup>2</sup>

1 The Third Clinical College of Guangzhou Medical University

2 The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University

**[Abstract]** Primary amenorrhea is defined as the absence of menarche in a female over 14 years with undeveloped secondary sexual characteristics, or a female over 16 years with developed secondary sexual characteristics. The two most common causes of primary amenorrhea include ovarian failure and abnormal reproductive tract, with the most common being Müllerian aplasia, also known as Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKHS). MRKHS type 1 refers to isolated Müllerian anomalies, while type 2 refers to Müllerian aplasia with at least one concomitant congenital malformation, like renal, skeletal, hearing defects and cardiac anomalies. According to Abida Islam et al. and Dania Al-Jaroudi et al., MRKH syndrome is the most frequent cause of primary amenorrhea. MRKH syndrome is featured by abnormal development of uterus and the upper two-thirds of vagina in female with normal external genitalia and secondary sexual characteristics, and it would be found due mainly to primary amenorrhea. It is a rare disease affecting about 1:5000 female live births (range 1:4000 - 10,000), with female karyotype (46, XX).

**[Key words]** Congenital endometrial absence; Primary amenorrhea; MRKH syndrome

### 引言

MRKH综合征是一种罕见的女性生殖系统发育异常的先天性疾病，其发病机制目前尚未明确。MRKH综合征以子宫、阴道上2/3缺失为主要表现，患者核型为46, XX，多以原发性闭经就诊。现报告一例原发性闭经患者最终确诊为MRKH综合征的病例。<sup>[1-2]</sup>

### 1 临床资料

患者，女，30岁，未婚，0-0-0-0，因“月经未来潮，未避孕未孕数余年”前来就诊。回顾患者病史，患者自青春期起至今无月经来潮，自觉乳房、阴毛等第二性征发育正常，未予外院诊疗。患者现未婚，与男友备孕数年未孕。家族史无特殊，无亲生姐妹，表姐、妹月经及备孕状况均正常。否认化学物质、放射性物质接触史。

表1 监测期间检查结果及治疗方案

日期 类目	卵泡监测超声	E2 pmol/L	LH u/L	P nmol/L	处置
2023-10-30	双侧卵巢可见窦卵泡(6/10), 右侧卵巢可见一优势卵泡(大径14.0mm), 子宫内膜3.3mm(B型)	568	11.43	0.6	补佳乐 2mg bid*7天
2023-11-01	右侧卵巢优势卵泡增大(大径17.5mm), 子宫内膜厚度3.3mm(B型)	471	18.89	3.4	注射用重组人绒毛膜促性腺素 250ug; 补佳乐 3mg tid*7天; 指导同房
2023-11-03	/ (见图5)	1003	8.28	18.0	达芙通 10mg bid*12天; 补佳乐 3mg bid*12天

体格检查: 身材、毛发及乳房等发育均符合女性发育特点。专科查体: 外阴发育正常, 阴毛呈倒三角分布, 阴道畅, 内可见少许白色分泌物, 阴道前后穹隆存在, 宫颈常大、光滑, 未见明显柱状上皮移位或赘生物。因患者腹部脂肪较厚未明确扪及子宫及双侧附件(图1)。辅助检查: 2023-10-24性激素六项: 雌二醇(E2): 242pmol/L, 促黄体生成素(LH) 7.82u/L, 促卵泡生成素(FSH): 5.99u/L, 睾酮(T): 1.60nmol/L, 催乳素(PRL): 13.35ng/ml, 孕酮(P): 0.3nmol/L。抗缪勒激素(AMH): 2.52ng/L。甲功三项结果未见异常。染色体检查: 46, XX。诊疗过程: 监测排卵周期, 期间动态追踪患者排卵情况及生殖激素波动。监测期间, 患者卵泡发育正常且有正常排卵, 雌孕激素波动与卵泡发育及排卵相符。此外在本周期监测中, 我们发现患者在排卵后14天出现阴道血性分泌物, 量少, 仅出现1天。具体监测过程见表1。

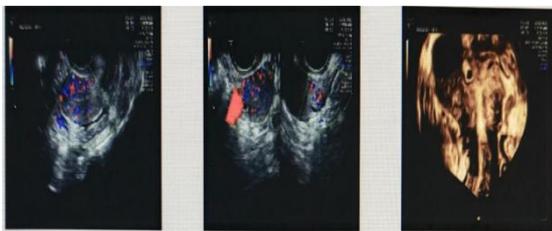


图1 患者超声图

(子宫纵径为38mm, 子宫厚径为29mm, 子宫横径为33mm, 宫颈长为31mm, 右侧卵巢大小为45\*28mm, 左侧卵巢大小为27\*19mm。子宫前位, 形态规则, 宫腔线欠清晰, 连续性欠佳, 双侧宫角区可见液性暗区, 右侧大小约12\*6mm,

左侧大小6\*2mm, 双侧液性暗区均似向输卵管方向延伸, 子宫内膜显示不清, 隐约可见宫腔线, 宫壁光点分布欠均匀。宫颈内部未见异常回声。3D显示: 子宫内膜回声不清晰, 宫腔形态隐约可见, 欠清晰。双侧卵巢各可见多个类圆形无回声区, 右侧约8个, 最大7\*7mm, 左侧约5个, 最大6\*4mm, 边界清晰。右侧卵巢可见一个类圆形低回声区, 大小为27\*23mm, 边界清晰, 张力欠佳, 内见光带, CDFI: 右侧卵巢低回声区周边可见半环状血流, 内部未见彩色血流信号。)

鉴于三维超声未见明显内膜声像, 建议患者进一步行宫腔镜检查(见图2), 术后病理提示: 少许平滑肌组织, 未见明显内膜衬覆。

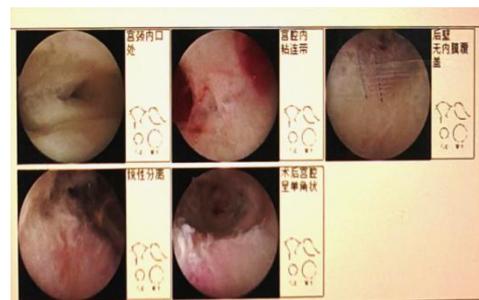


图2 患者宫腔镜术中所见

(宫颈管: 平滑, 颈管未见异常赘生物宫腔深度: 6.5cm。宫腔形状: 异常, 宫颈内口处可见致密粘连, 在超声监护下, 行钝性及锐性分离, 宫腔内可见较致密粘连, 宫腔封闭, 容积小, 分离后宫腔容积稍增大, 子宫呈单角状, 未见输卵管开口。术毕上圆环, 超声提示环位置正常。宫腔内膜: 未见明显内膜结构, 予以微吸管取少许宫内组织送检。腔内: 未见明显赘生物, 宫角及输卵管开口: 同上描述。)

基因检测: 未发现可以充分解释受检者表型的变异。阴性结果并不排除受检者疾病存在遗传倾向的风险, 也不排除本次分析未检测基因或区域存在致病性变异可能。本次结果降低了受检者目前临床表型是由单基因遗传病造成的可能。此外, 本次检测中我们发现一些与不孕或卵巢早衰相关的遗传变异, 如TUBB8、BNC1、FMR1、NLRP5、FOXL2、F2。

## 2 讨论

原发性闭经定义为女性14岁以上无初潮且第二性征未发育; 或16岁以上无初潮但第二性征发育完成。目前认为原发性闭经最常见的病因是: 卵巢功能不全和生殖道异常(最常见的为缪勒管发育异常, 即Mayer-Rokitansky-Kster-Hauser, MRKH综合征)。MRKH综合征1型指孤立的缪勒管异常, 而2型指缪勒管发育不全并至少伴有一个先天性畸形, 如肾、骨骼、听力缺陷和心脏异常<sup>[3]</sup>。根据Abida Islam等人 and Dania Al-Jaroudi等人的研究, MRKH综合征是原发性闭经最常见的原因<sup>[4-5]</sup>。MRKH综合征特征为子宫和阴道

## Basic Medical Theory Research

上三分之二发育异常,但外阴和第二性征正常,主要因原发性闭经而发现。这是一种罕见疾病,影响约每5000名女婴中的一例(范围为每4000至10000名),其染色体核型为46,XX<sup>[6]</sup>。

尽管大多数病例属于散发性,但已有报道显示存在家族性病例<sup>[7]</sup>,提示可能存在遗传因素。已有文献报道多个与缪勒氏管异常相关的基因。缪勒氏管分化参与形成输卵管、子宫、宫颈及阴道。研究表明该分化过程主要受Wnt家族基因和Hoxa家族同源框转录因子调控。在Hoxa家族中,Hoxa 9、Hoxa 10、Hoxa 11和Hoxa 13沿轴向规律表达,其中Hoxa 10和Hoxa 11对子宫正常发育至关重要<sup>[8]</sup>。Hugh S. Taylor等学者发现,Hoxa家族中Hoxa 11在输卵管中表达最高。Hoxa 10在子宫腺上皮中表达,但在间质中含量较低;Hoxa 11主要分布于子宫间质和宫颈;Hoxa 13则在宫颈及阴道表达<sup>[9]</sup>。Cary Miller等表明Wnt4、Wnt5a和Wnt7a在女性生殖道中高表达<sup>[10]</sup>。他们还指出,Wnt7a基因敲除小鼠会出现输卵管、子宫和阴道发育异常<sup>[11]</sup>。Mathias Mericskay等学者研究发现,Wnt5a缺失会影响缪勒氏管的后部生长,导致子宫角短小且呈盘状<sup>[12]</sup>。本例患者基因检测未见Wnt或Hoxa家族基因变异,但既往小鼠研究发现FOXL2变异小鼠的子宫发育异常,如异常的上皮分层、腺体生成受阻、子宫内膜纤维化加重及肌层形态紊乱;同时小鼠模型卵巢功能也受到影响,总体表现为不孕模型<sup>[13]</sup>。目前国内尚无子宫内腺缺如型MRKH综合征病例报道,我院发现为国内第一例。现MRKH综合征病因尚不完全明确,不能排除多基因变异导致。对于临床上原发性闭经且有生殖道发育异常的患者,在排除其他常见疾病后因考虑MRKH综合征。

## [参考文献]

[1]雷晓红,张英,华克勤.苗勒管发育不全综合征的诊疗[J].中国计划生育和妇产科,2020,12(3):9-13.

[2]罗光楠,潘宏信.MRKH综合征的治疗及其效果[J].实用妇产科杂志,2018,34(9):648-650.

[3]Kapczuk K, Kędzia W. Primary Amenorrhea Due to Anatomical Abnormalities of the Reproductive Tract: Molecular Insight. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 25;22(21):11495.

[4]Islam A, Zubair M, Wahid S, Noreen U. Aetiology And Management Of Primary Amenorrhoea. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2021 Apr-Jun;33(2):262-266. PMID: 34137542.

[5]Al-Jaroudi D, Hijazi A, Bashir M, Heena H, Tashkandi SA. Chromosomal aberrations in women with primary and secondary amenorrhea: A cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Aug;45(8):1497-1505.

[6]Morcel K, Camborieux L. Programme de Recherches sur les Aplasies Müllériennes; Guerrier D, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Mar 14;2:13.

[7]曾毅,周树英,刘腾,等.MRKH综合征一家系三例[J].医学临床研究,2024,41(2):320.

[8]Conneil M, Owen C, Segars J. Genetic Syndromes and Genes Involved in the Development of the Female Reproductive Tract: A Possible Role for Gene Therapy. *J Genet Syndr Gene Ther*. 2013;4:127.

[9]Taylor HS, Vanden Heuvel GB, Igarashi P. A conserved Hox axis in the mouse and human female reproductive system: late establishment and persistent adult expression of the Hoxa cluster genes. *Biol Reprod*. 1997 Dec;57(6):1338-45.

[10]Miller C, Pavlova A, Sassoon DA. Differential expression patterns of Wnt genes in the murine female reproductive tract during development and the estrous cycle. *Mech Dev*. 1998 Aug;76(1-2):91-9.

[11]Mericskay M, Kitajewski J, Sassoon D. Wnt5a is required for proper epithelial-mesenchymal interactions in the uterus. *Development*. 2004 May;131(9):2061-72.

[12]Miller C, Sassoon DA. Wnt-7a maintains appropriate uterine patterning during the development of the mouse female reproductive tract. *Development*. 1998 Aug;125(16):3201-11.

[13]Li R, Wu SP, Zhou L, Nicol B, Lydon JP, Yao HH, DeMayo FJ. Increased FOXL2 expression alters uterine structures and functions. *Biol Reprod*. 2020 Oct 29;103(5):951-965.

## [作者简介]

林梓欣(2000-),女,汉族,广东省揭阳市人,硕士研究生,研究方向:妇产科学。

李莉(1977-),女,汉族,湖北省荆州市人,硕士学历,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:生殖医学。