

·病例报告·

体外受精-胚胎移植流产后急性血行播散性肺结核一例 并文献复习

李佐君 金建敏

首都医科大学附属北京同仁医院感染科,北京 100730

通信作者:金建敏,Email:jinjianmin1972@sina.com

【关键词】受精,体外;胚胎移植;结核;血行播散

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20220419-00078

我国为结核病高负担国家,结核病病例数占全球总数的 8.4%^[1]。女性生殖器结核病和输卵管结核病是结核病高发地区女性不孕症的最常见原因^[2]。体外受精-胚胎移植(IVF-ET)是治疗不孕症的有效方法之一。与正常妊娠相比,部分患者需要使用孕酮和糖皮质激素,以保证胚胎正常生长,可能影响细胞免疫,导致结核病复发和传播^[3]。现报道首都医科大学附属北京同仁医院救治的 1 例 IVF-ET 流产后急性血行播散性肺结核病例的临床资料,并结合文献进行分析,以提高对此病的认识及诊治水平。

一、病例介绍

患者,女性,29 岁。主因“腰骶部酸痛 8 d,发热伴头痛 7 d”,以“发热待查,女性盆腔炎?”于 2019 年 9 月 19 日收入首都医科大学附属北京同仁医院妇科病房。该患者入院前 8 天,无诱因出现腰骶部酸痛,为持续性,偶伴双下肢酸痛,7 d 前出现发热,多为午后发热,体温最高 37.8℃,间断感畏寒、头痛,无盗汗、流涕、咳嗽、呼吸困难、胸痛、腹痛、腹泻等。入院后体温进一步升高,体温波动在 37.5~38.5℃。既往史:甲状腺功能减退史,否认肝炎、结核等传染性疾病史,预防接种史不详。手术史:2018 年 9 月于我院因“卵巢囊肿”行“腹腔镜下肠粘连松解+左卵巢囊肿剥除+宫腔镜子宫内息肉电切术”,术中“盆腹腔可见广泛肠管黏连于腹膜,子宫表面膜样黏连,子宫后壁与直肠致密黏连,另可见双侧输卵管迂曲包裹于双侧卵巢,包裹紧密无法恢复其正常解剖结构,盆腹腔、肠表面及腹膜多处可见质硬结节”。子宫内膜病理:送检子宫内膜呈增殖期改变,子宫内息肉,另见少许平滑肌组织。子宫圆韧带旁结节、肠壁肿物(冰冻+石蜡)病理(见图 1):纤维化结节,内见坏死组织伴钙盐沉积,干酪样坏死可能性大,抗酸染色未见阳性菌。免疫组化:AR;PAS 阴性、S-100 阴性、TB

阴性;BR;TB 阴性。未进一步完善胸部影像学检查及结核相关检查。因婚后不孕于 2019 年 3 月 17 日在首都医科大学附属北京朝阳医院移植冻胚 2 枚,期间黄体酮支持治疗。2019 年 6 月 29 日孕 16 周,反复阴道出血,难免流产,行人工流产术,术后体温正常,轻度腹痛,阴道少量出血。

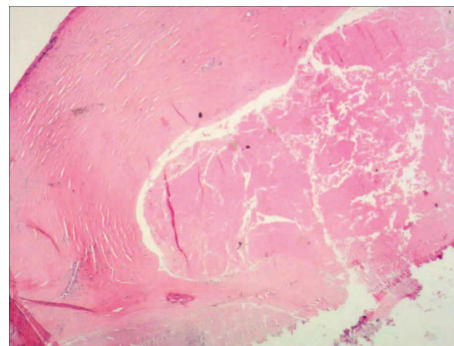


图 1 体外-受精胚胎移植流产后急性血行播散性肺结核患者子宫圆韧带旁结节、肠壁肿物(冰冻+石蜡)病理图

入院体格检查:体温 36.7℃,脉搏 90 次/min,呼吸 18 次/min,血压 100/69 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),神清,浅表淋巴结未触及,双肺呼吸音清,心律齐,无杂音,腹软,无压痛及反跳痛,未触及明显包块,移动性浊音阴性,脑膜刺激征阴性。妇科查体:子宫后位,大小正常,质中,活动可,压痛阳性,双附件区未触及异常包块,压痛阴性。

2019 年 9 月 19 日实验室检查:白细胞 $5.87 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例 66%,血红蛋白 133 g/L,血小板 $289 \times 10^9/L$ 。C 反应蛋白与降钙素原正常范围,血沉 13 mm/h。尿便常规、生化常规、凝血功能、甲状腺功能未见异常;甲型流感病毒抗原检测均阴性,HIV、梅毒、乙型肝炎、丙型肝炎等免疫学检测阴性;先后 4 次血培养结果均未见病原体生长;阴道分泌物+宫

颈分泌物检测阴性。胸片提示双肺尖陈旧性病变;子宫附件彩超:宫腔积液;子宫附件彩超:左侧附件区不均质回声包块伴钙化,左侧附件区迂曲管状回声,输卵管积液不排除;颅脑 CT、腹部肝胆脾胰及泌尿系 B 超未见异常。综合胸片及妇科 B 超表现考虑结核病可能,行外周血结核 IFN- γ 释放试验阳性(272.9 pg/mL,正常参考值:0~14 pg/mL),痰涂片抗酸染色阴性,于 2019 年 9 月 25 日完善肺 CT(见图 2)示:双肺各叶弥漫性分布结节影,考虑粟粒性肺结核可能性大。因患者间断头痛,颅脑 CT 虽未见异常,仍考虑结核性脑膜炎可能,予腰穿留取脑脊液样本送检,结果显示,颅压:300 mmH₂O(1 mmH₂O=0.0098 kPa)。白细胞 57 个/ μ L(0~5 个/ μ L),中性粒细胞 76.7%、蛋白 34.9 mg/dl(15~45 mg/dl)、葡萄糖 1.4 mmol/L(2.5~4.4 mmol/L)、氯化物 114.3 mmol/L(120~130 mmol/L),腺苷脱氨酶 5.6 U/L。脑脊液 Xpert 阳性,支持结核性脑膜炎诊断。患者诊断为“急性血行播散性肺结核,结核性脑膜炎,盆腔结核可能性大”,予利福平、异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺四联抗结核治疗、甘露醇及甘油果糖降颅压、糖皮质激素抗炎治疗,并行腰椎穿刺椎管内注入异烟肼、地塞米松抗结核治疗。患者体温逐渐降至正常,头痛症状消失。复测脑脊液压力下降至正常,脑脊液白细胞下降、蛋白降低。于 2021 年 3 月 15 日复查肺 CT(图 3)示:双肺多发粟粒样结节吸收消散,双肺上叶及右肺下叶陈旧性病变。



图 2 体外受精-胚胎移植流产后急性血行播散性肺结核患者的肺 CT 图(2019 年 9 月 25 日)



图 3 体外受精-胚胎移植流产后急性血行播散性肺结核患者的肺 CT 图(2021 年 3 月 15 日)

二、讨论并文献复习

随着生活条件和医疗条件的改善,国内结核病的发病率较前呈下降趋势^[3],但我国依然是结核病、HIV/TB 双重感染和 MDR-TB 三重高负担国家^[4]。同时,在医疗干预措施(如器官移植、使用肿瘤坏死因子抑制剂等生物制剂)的影响下,隐匿或潜伏结核病(LTBI)的结核复燃以及播散的发生需要得到更多关注。目前,IVF-ET 后急性血行播散性肺结核的定义在国际上尚未明确。1988 年 Addis 等^[5]首次报道了 IVF-ET 术后发生急性血行播散性肺结核的病例。2003 年范秀玲等^[6]报道了国内首例 IVF-ET 妊娠后急性血行播散性肺结核。此后国内外学者进行了更多的病例报道^[2,7-13],但均为 IVF-ET 后发生于妊娠期的急性血行播散性肺结核,最早发生于 IVF-ET 后 5 周^[2],最晚发生于 IVF-ET 后 28 周^[11]。本文报道的 1 例 IVF-ET 后急性血行播散性肺结核发生于难免流产,引产术后 2 月余,提醒临床医生需要警惕 IVF-ET 引产术后仍有可能发生急性血行播散性肺结核。

女性生殖器结核是一种症状轻微的慢性疾病,最常累及输卵管,引起输卵管黏连或阻塞,从而导致不孕。生殖器结核也可累及子宫内膜,导致子宫内膜容受性差和着床困难^[4]。本例患者盆腔组织黏膜表面可见多发结节,组织病理学显示纤维性结节,内见坏死和钙化,支持盆腔结核诊断,双上肺存在纤维硬结灶,符合肺部陈旧性结核的影像学表现,推测患者早年罹患结核病,累及肺部和盆腔,造成输卵管黏连等病变,致使患者婚后不孕。文献报道的 IVF-ET 后急性血行播散性肺结核的病例大多有输卵管不通病史^[2,6,8-10],提示此类患者有 LTBI 的风险,需在 IVF-ET 前完善相关检查,排除结核。

IVF-ET 与妊娠期结核病、IVF-ET 与引产后结核病发生的相关性仍有待进一步确认和研究。研究显示,IVF-ET 术后发生血行播散性肺结核的原因与免疫功能下降有关,妊娠后免疫系统表现出 Th1 辅助细胞免疫反应减弱,Th2 辅助细胞免疫反应增强,这种细胞介导的免疫功能下降造成了结核病易感性的增加。除了妊娠对免疫系统的改变,IVF-ET 后患者补充黄体酮也可影响细胞免疫功能^[7]。研究显示,孕妇更易发生血行播散型肺结核及肺外结核,其原因是妊娠期肾上腺皮质激素显著增多,毛细血管通透性增加和 T 淋巴细胞活性降低,使结核菌更易通过血液及淋巴系统播散^[15]。本例患者虽然无明确结核病史,但胸片提示双肺尖陈旧性病变,腹腔镜手术中可见盆腹腔广泛粘连,盆腹腔、肠表面及腹膜多处可见质硬结节。结节病理提示干酪样坏死可能性大,外周血结核 IFN- γ 释放试验阳性,均支持既往结核感染,甚至潜在活动性结核病灶的存在,推测 IVF-ET 后发生急性血行播散性肺结核,与内分泌及免疫功能的变化造成既往结核感染的再激活

有关。

通过对本病例总结与分析,我们发现临床诊疗中应注意以下几点:(1)建议 IVF-ET 前完善盆腔影像学检查,必要时可在助孕前进行腹腔镜和(或)子宫内膜刮诊组织病理学检查,以排除生殖器结核;如考虑存在结核病可能,建议常规完善胸部影像学,尤其是胸部 CT 检查,并行结核分枝杆菌 IFN- γ 释放试验检测进一步判定结核病的可能性;(2)对于预先判定在 IVF-ET 后存在结核复燃风险的患者,一旦出现不明原因发热时应考虑到血行播散性结核病的可能,及时完善肺部 CT 检查有利于早期明确诊断;(3)判定 IVF-ET 相关血行播散性结核病发生后,应注意机体其它部位结核菌血行播散可能,其中结核性脑膜炎的发生率较高,需及时完成相关检查明确是否合并结核性脑膜炎。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李佐君:撰写论文,查阅文献;金建敏:论文指导

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2020[R/OL]. Geneva: World Health Organization, 2020 [2021-04-06]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336069>.
- [2] Ye R, Wang C, Zhao L, et al. Characteristics of miliary tuberculosis in pregnant women after in vitro fertilisation and embryo transfer[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019, 23(2):136-139. DOI: 10.5588/ijtld.18.0223.
- [3] 任坦坦, 陆普选, 邓国防, 等. 2020 WHO 全球结核报告: 全球与中国关键数据分析[J]. *新发传染病电子杂志*, 2020, 5(4):280-284. DOI: 10.19871/j.cnki.xfcrbzz.2020.04.015.
- [4] 高静韬, 刘宇红. 以标准和循证支持精准抗击结核——世界卫生组织 2021 年结核病新规新政解读[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2021, 48(6): 419-424. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20211101-00207.
- [5] Addis GM, Anthony GS, d'A Semple P, et al. Miliary tuberculosis in an in-vitro fertilization pregnancy: a case report[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1988, 27(4): 351-353. DOI: 10.1016/0028-2243(88)90049-4.
- [6] 范秀玲, 陈子江, 李春艳, 等. 体外受精-胚胎移植妊娠后发生双肺粟粒性结核并早产一例分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2003, 38(10): 637-638. DOI: 10.3760/j.issn:0529-567X.2003.10.016.
- [7] Hongbo L, Li Z. Miliary tuberculosis after in vitro fertilization and embryo transplantation[J]. *Afr Health Sci*, 2015, 15(2): 701-704. DOI: 10.4314/ahs.v15i2.50.
- [8] Gai X, Chi H, Cao W, et al. Acute miliary tuberculosis in pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer: a report of seven cases[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 913. DOI: 10.1186/s12879-021-06564-z.
- [9] 魏瑗, 鄂文, 赵扬玉, 等. 体外受精-胚胎移植妊娠合并急性粟粒性肺结核五例[J]. *中华围产医学杂志*, 2010, 13(4): 324-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2010.04.014.
- [10] 金春, 朱敏, 孙丽芳. 体外受精和胚胎移植妊娠后发生肺结核 11 例临床分析[J]. *中华临床感染病杂志*, 2014, 7(2): 137-139. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2014.02.008.
- [11] 袁婷婷, 牛国忠. 体外受精妊娠合并血行播散性肺结核和颅内多发结核瘤一例[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14(7): 597-599. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.07.009.
- [12] 裴宁, 卢水华, 熊延青, 等. 体外受精-胚胎移植患者并发血行播散性肺结核八例临床分析[J]. *中国防痨杂志*, 2016, 38(10): 891-894. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2016.10.022.
- [13] 杨变转, 翟守恒, 杨帆, 等. 以胸椎管占位为首表现胚胎移植后重症结核感染一例并文献复习[J]. *山西医药杂志*, 2019, 48(15): 1892-1894. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2019.15.034.
- [14] Gai XY, Chi HB, Zeng L, et al. Untreated prior pulmonary tuberculosis adversely affects pregnancy outcomes in infertile women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer: a large retrospective cohort study[J]. *Biomed Environ Sci*, 2021, 34(2): 130-138. DOI: 10.3967/bes2021.019.
- [15] Bothamley GH, Ehlers C, Salonka I, et al. Pregnancy in patients with tuberculosis: a TBNET cross-sectional survey[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16(1): 304. DOI: 10.1186/s12884-016-1096-4.

(收稿日期:2022-04-19)