

# 1 Case of Severe Tuberculosis Secondary to IVF-ET was Shared

Guolan Wang<sup>1</sup> Wei Zhou<sup>2</sup>

1.Chongqing Public Health Medical Treatment Center, Chongqing, 400000, China

2.Chongqing Maternal and Child Health Hospital, Chongqing, 400000, China

## Abstract

Objective: To investigate the effect of latent tuberculosis (LTBI) on pregnancy outcome of IVF-ET. Methods: A case of blood complications of disseminated tuberculosis, tuberculous meningitis, chorioamnionitis and delayed abortion after IVF-ET operation was reviewed and prospected from the aspects of disease basis, clinical characteristics and pregnancy outcome. Conclusion: The patients with infertility caused by tuberculosis cannot be excluded. It is recommended to improve the preoperative tuberculosis screening and timely intervention before IVF-ET to improve the outcome of mother and child.

## Keywords

female genital tuberculosis; IVF - ET assisted reproduction; hematogenous disseminated tuberculosis

# IVF-ET 后继发重症结核 1 例病例分享

汪国兰<sup>1</sup> 周玮<sup>2</sup>

1. 重庆市公共卫生医疗救治中心, 中国·重庆 400000

2. 重庆市妇幼保健院, 中国·重庆 400000

## 摘要

目的: 探讨潜伏性结核 (LTBI) 对IVF-ET妊娠结局的影响。方法: 通过一例IVF-ET术后并发血行播散性肺结核、结核性脑膜炎、绒毛膜羊膜炎、稽留流产等并发症, 从疾病基础、临床特点及妊娠结局方面, 回顾相关文献, 提出展望。结论: 不能排除结核因素导致的不孕的患者, 建议IVF-ET术前完善结核病筛查, 适时干预, 改善母儿结局。

## 关键词

女性生殖器结核; IVF-ET助孕; 血行播散性肺结核

## 1 引言

结核分支杆菌通过空气和飞沫均可以传播, 经血行传播可导致女性生殖器结核 (FGT), 常侵蚀输卵管导致不孕, 需要行 IVF 助孕获得妊娠, 但因有结核分支杆菌潜伏, 在助孕过程中易复燃发生血行播散性结核, 导致妊娠结局不良。论文通过 1 例病案, 回顾文献, 提出展望, 希望能对各位老师有帮助。

## 2 病历资料

31 岁, 孕 1 产 0, 因“停经 18<sup>+</sup> 周, 间断阴道流血 1<sup>+</sup> 月, 高热 6 天”入院。

现病史: 4<sup>+</sup> 月前因原发不孕移植冻胚 2 枚, 早孕期确诊“宫

内早孕 (1 个胎心)”, 补充戊酸雌二醇、地屈孕酮、黄体酮胶囊治疗至 12 周, 13<sup>+</sup> 周开始阴道流血, 孕激素及抗炎治疗效果差, 17<sup>+</sup> 周症状持续伴发反复高热、头痛、头昏、嗜睡, 均靠美林间断退热。入院前 1 天阴道出血增多, 辗转就诊过程中胎心消失, Hb 由 116 下降至 66g/L, 胸部 CT 考虑肺结核, 以“继发性肺结核? 稽留流产”转入该院<sup>[1]</sup>。

既往史: 2017 年因“原发不孕”行腹腔镜下双侧输卵管切除术, 术后病理报告: 肉芽肿性炎, 不排除结核。无后续治疗。

入院查体: T 39.6℃, P 117 次/分, R 23 次/分。宫底平脐, 宫体轻压痛, 无胎心, 无宫缩, 阴道暗褐色血液量约 5ml, 宫口未开, 估计胚胎重约 300g。

辅助检查: 血常规为 WBC 4.78x10<sup>9</sup>/L; CRP 78.86mg/L; PCT 0.455ng/ml。电解质为 Na 129.2mmol/L, K 3.1mmol/L, 血气分析: PH 7.49, PCO<sub>2</sub> 26mmHg, PO<sub>2</sub> 140mmHg, SB 19.8mmol/L,

【作者简介】汪国兰 (1981-), 女, 土家族, 中国重庆人, 主治医师, 从事妇产科研究。

细胞外及全血剩余碱分别为 -3.5 及 -3.1mmol/L; 抗 O 38.82 IU/mL; 结核基因 LAM 抗体为阳性, 结核基因 38KDa 抗体为阳性。CD4 绝对值、T 淋巴细胞及 CD8 绝对值分别为 164、274 及 98 细胞个数。超声: BPD 40mm, FL 28mm<sup>[2]</sup>, 胎心 0, 胸部 CT 提示考虑继发性肺结核。

诊治经过: 入院后体温 40.3°C, 抗炎 +HRZE 抗痨治疗, 次日在缩宫素引产下经阴道顺利娩出胚胎, 产时胎盘及胎膜残留, 胎盘病理: 急性绒毛膜羊膜炎; 胎盘局灶梗死。输血等对症治疗后转结核专科诊治, 第 4 天头颅 MRI 考虑结核性脑膜炎, 脑脊液压力 170mmH<sub>2</sub>O, 脑脊液结果: 白细胞数 156 x10<sup>6</sup>/L, 蛋白定性(潘式试验)阳性, 总蛋白 986.57mg/L, 葡萄糖 1.02mmol/L, 给予降颅压。第 5 天查: ALT 144U/L, AST 315U/L, LDH 359U/L, AST/ALT 2.2, 停 HRZE, 加强保肝, 第 12 天复查肝功好转后予以 HELfx 继续治疗。治疗期间出现白细胞及中性细胞数下降(最低值为 0.99 及 0.74x10<sup>9</sup>/L)、肩关节及膝关节疼痛、尿酸居高不下等药物副作用, 反复调整抗痨及升白、降尿酸等治疗方案。第 46 天随访脑脊液明显好转。第 57 天以“结核性脑膜炎、血行播散性肺结核、药物性肝损害、绒毛膜羊膜炎、稽留流产、IVF-ET 术后、胎盘粘连、呼吸性碱中毒、电解质紊乱、重度贫血、低蛋白血症、白细胞减少”出院<sup>[3]</sup>。

### 3 回顾此患者疾病特点与发生血行播散性结核之间的必然性

#### 3.1 疾病基础

结核分支杆菌(MTB)通过空气和飞沫均可以传播, 在中国高发, 感染肺部后, 约 1 年可经血行传播导致女性生殖器结核(FGT), 女性不孕患者中患 FGT 者占 25~28.4%, 而输卵管结核占 FGT 的 90% 及以上, 输卵管黏膜有利于 MTB 的潜伏感染, 为不可逆损伤<sup>[4]</sup>。妊娠期结核发病率为 2%~8%, 由于妊娠期特有的生理特点, 特别是在 IVF-ET 条件下妊娠的人群, 极易继发重症结核, 妊娠失败率较高, 围生期死亡率高达 30%~40%。此例患者有原发不孕(输卵管因素)、输卵管病理提示肉芽肿性炎的历史, 未进行预防性化学治疗。由于盆腔生殖器结核的存在非常隐匿, 可以仅有子宫或输卵管损害, 而无肺部表现, 故胚胎移植前未常规完善排除 LTBI

相关检查<sup>[5]</sup>。

#### 3.2 IVF-ET 后发生血行播散性肺结核的原因

妊娠对于母体而言, 相当于是进行一次含有一半同种异体物质的移植, 母体为不排斥胚胎, 使含有父系抗原的移植物在体内成功定植, 机体会发生一系列内分泌调节及适应性改变, 故处于低抵抗力及易感状态, 接受 IVF-ET 助孕的女性, 增加来自人为干预负担, 故患病机率显著增加。发病的原因与用药时间及剂量(糖皮质及雌孕激素)、妊娠胎数、MTB 的毒力及宿主的免疫反应、菌量等相关。例如, 辅助生殖使用糖皮质激素发挥免疫抑制作用, 改善子宫内膜容受性, 同时也降低了机体的免疫力, 为机体潜存的、静止的 MTB 复燃创造了条件; 妊娠期为维持胚胎的生长, 体内高水平的雌孕及绒毛膜促性腺激素, 抑制了 T 淋巴细胞免疫功能、诱导细胞凋亡, 这使处于休眠或半休眠状态的 MTB 发生繁殖和扩散; 孕期血容量增加, 血管亦充盈, 来源于胎盘组织的蛋白因子导致血管内皮细胞损伤, 毛细血管通透性增加, 原有干酪样灶破溃入血, 导致 MTB 生长、繁殖。此病例患者病史里面有 FGT、IVF-ET 冻胚移植、糖皮质及雌孕激素补充, 故发病属于必然<sup>[6]</sup>。

#### 3.3 妊娠期血行播散性肺结核的临床特点

母体和胎儿约在孕 5 周建立血液循环, 若有结核疾病基础或感染源, 在诱发因素下, 体内潜伏的 MTB 进入静脉后, 经左心、通过血液循环可达到全身多脏器结核病灶(脑膜、脑、肝、肾、淋巴结等)。当侵入绒毛组织、破坏血管结构时, 患者会有阴道淋漓出血、发热, 常规保胎无效, 阴道出血会持续存在、并发高热, 此时易诊断为出血时间长导致上行宫腔感染, 但抗生素治疗无效; 当并发持续高热、头痛、头昏、恶心、呕吐、意识障碍、水电解质紊乱等结核中毒症状时, 随访感染指标白细胞、中心粒、C 反应蛋白及 PCT 均仅轻度升高, 血培养及阴道分泌物培养均提示无细菌生长, 会发现实验室结果与临床症状不相符, 需要排除病毒感染, 行 PPD 试验、ESR 升高、结核抗体、痰涂片/培养及胸部放射线等明确诊断, 确诊越早, 死亡风险越高<sup>[7]</sup>。本例患者起病急, 凶猛, 以高热、阴道流血为主要表现, 呼吸道症状不明显, 肺外临床表现明显, 实验室结果与临床症状不相符, 待考虑结核因素时已发生绒毛膜羊膜炎、胎心消失及产前大出血,

产后发生难以纠正的肝功能损害,此病例发生发展过程临床特征比较典型。近些年,临床诊疗技术的规范,提高了诊断率、降低了不良结局的发生率。但我科近期收治5例IVF-ET术后血行播散性结核的患者,妊娠结局不良,给患者家庭带去灾难性创伤。

### 3.4 IVF-ET后并发血行播散性肺结核的妊娠结局

根据文献报道,多数发生在8~10周,最早有4~6周,而该科目前小样本统计妊娠14~18周居多,妊娠结局较差。总的原则,妊娠期一旦确诊为结核,应积极早期、规律、全程、适量、联合治疗,提高妊娠结局率。除链霉素以外一线抗结核药物没有明确致畸副作用,是完全有效的,另一些抗结核药,如利福霉素类、氟喹诺酮类、氨基糖甙类等对胎儿可能有致畸的潜在危害,尤其小于12周妊娠的敏感期。妊娠期发生血行播散性肺结核时间越早,结局相对越差,因严重的结核杆菌菌血症破坏绒毛、感染胎盘、致绒毛膜羊膜炎、流产、围产儿死亡等,故适时尽早终止妊娠相对受益;中后期诊断的,及时诊治可降低早产、低体重儿或MTB进入胎儿各脏器导致先天性结核的发生;晚期发生结局相对较好。本例患者发生在13<sup>+</sup>周,且凶险,故流产结局不可避免,但该患者产后月经恢复尚可,全身情况恢复较好<sup>[8]</sup>。

## 4 结语

对于不孕患者特别是输卵管因素不孕的,一定要警惕FGT,建议在IVF-ET术前行(酌情选择)PPD试验、痰涂片、IGRA、胸片、输卵管碘油造影,月经血、子宫内膜活检(经前1周至月经来潮6小时内)或腹腔镜下取病灶行结核快培+罗氏培养、TB-PCR测定等检查,必要时胸部CT、痰培养,以排除LTBI,若能诊断LTBI,酌情给予预防性化学治疗。对IVF-ET妊娠后的患者,若发生不明原因阴道出血,常规治疗无效,且并发发热,实验室检查与临床症状不相符时,

切记排除结核因素,因为妊娠合并结核杆菌复燃的临床症状不典型,起病隐匿,甚至有可能不出现呼吸系统症状,需要尽早联合多种检测手段早诊断、早治疗,明确是否MTB复燃,对怀疑有肺结核的孕妇应用铅衣遮盖腹部,尽量减少X线对胎儿的危害,对已明确诊断的患者根据相应孕周,进行正规抗结核治疗和告知终止妊娠的利弊,抗结核药物对胎儿影响较大的主要是在妊娠10~11周,胎儿发育成熟后影响较小。分娩时间根据患者的全身情况是否耐受继续妊娠、所用药物是否难以避免对胎儿有影响以及是否有产科终止妊娠指征为指导。产后胎盘可以进一步结核筛查,对新生儿诊治可作为参考。分娩后由结核专科进一步规范抗结核治疗。

## 参考文献

- [1] 漆运,刘亮,王晋,等.体外受精-胚胎移植受孕与自然受孕患者合并结核病的临床特点分析[J].中国医刊,2019(10):1079-1083.
- [2] 陈会晓,唐蓉,陈子江.潜伏性结核感染及预防性化学治疗对体外受精-胚胎移植结局的影响[D].济南:山东大学,2010.
- [3] 孙蕊.妊娠合并肺结核的诊治及分娩结局研究进展[J].中外医学研究,2020(8):186-188.
- [4] 张文丽.体外受精-胚胎移植后合并急性粟粒性肺结核及结核性脑膜炎1例分析[J].甘肃医药,2013(1):79-80.
- [5] 徐琰琪,吕品,陈秀娟.潜伏性结核在体外受精-胚胎移植妊娠后发病的临床特点[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2015(5):375-378.
- [6] 魏媛,鄂文,赵扬玉,等.体外受精-胚胎移植妊娠合急性粟粒性肺结核五例[J].中华围产医学杂志,2010(4):324-326.
- [7] 陈宇,李巧思,樊丽超,等.15例行体外受精-胚胎移植术妊娠后并发结核性脑膜炎患者的临床分析[J].结核病与肺部健康杂志,2019(4):280-284.
- [8] 俞珊,李志明,许春霞,等.结核病患者外周血 $\gamma$ 干扰素释放试验假阴性的相关因素分析[J].中国防痨杂志,2021(4):346-351.