

The Pathogenesis Diagnosis Progress of Granulomatous Lobular Mastitis

Yiying Ruan¹, Sheng Liu¹, Juan Chen²

¹Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

²Shanghai Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Shanghai

Email: 657778734@qq.com

Received: Mar. 3rd, 2020; accepted: Mar. 18th, 2020; published: Mar. 25th, 2020

Abstract

Granulomatous lobular mastitis (GLM), is a chronic benign inflammatory disease which is centered on lobule of mammary gland with non-cheese-like necrosis and granuloma as its main pathological characteristics. The clinical manifestations and imaging characteristics of the disease lack specificity. The pathological diagnosis of GLM is the golden standard of the disease, thus we should pay attention to its pathological examination to ensure the accuracy of diagnosis in order to guide clinical treatment.

Keywords

Granulomatous Lobular Mastitis (GLM), Pathogenesis, Diagnosis, Progress

肉芽肿性小叶性乳腺炎病理诊断进展

阮祎莹¹, 刘胜¹, 陈娟²

¹上海中医药大学附属龙华医院, 上海

²上海市中西医结合医院, 上海

Email: 657778734@qq.com

收稿日期: 2020年3月3日; 录用日期: 2020年3月18日; 发布日期: 2020年3月25日

摘要

肉芽肿性小叶性乳腺炎是一种乳腺的慢性良性炎症性疾病, 主要病理表现可见以小叶为中心的非干酪样坏死和肉芽肿性炎反应。本病临床表现及影像学特征缺乏特异性, 诊断主要依赖于病理诊断。应该注重其病理检查, 以保证诊断准确率指导临床治疗。

关键词

肉芽肿性小叶性乳腺炎, 病理, 诊断, 进展

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肉芽肿性小叶性乳腺炎(Granulomatous lobular mastitis, GLM), 简称肉芽肿性乳腺炎(Granulomatous Mastitis, GM)又称特发性肉芽肿性乳腺炎(IGM)、乳腺肉芽肿或肉芽肿性小叶炎, 是一类良性乳房疾病, 其病理表现以乳腺小叶为中心的非干酪化、非血管炎的肉芽肿性炎反应, 小叶内可见以中性粒细胞为主的多种炎细胞浸润[1]。

Kessler [2]等人在 1972 年首先报道并提出本病, 并认为 GLM 是一种与浆细胞乳腺炎不同的独立疾病, 需做二者之间的鉴别。国内则是由马国华[3]在 1986 年首先进行报道。一般认为本病是一种乳腺的非干酪样坏死, 属自身免疫性疾病。该病的发生可能与服用避孕药[4]、棒状杆菌感染[5]、乳汁所致的免疫反应和超敏反应[6]、自身免疫、高泌乳血症[7]、霉菌以及放线菌的感染也可能相关[8]。病变以乳腺小叶为中心, 其病变部位在乳腺小叶的末梢导管或腺泡。该病是乳腺良性疾病中的少见疑难病例, 且目前国内鲜有该病基于人口的流行病学调查, 因初期难以确诊、就诊期迁延不愈, 愈后易反复且严重影响乳房外观而给患者造成巨大的麻烦和身心痛苦。

2. 临床诊断

2.1. 发病象限

多起病于乳房外周象限, 可沿象限发展, 甚至蔓延至乳晕区, 短时间内可迅速蔓延甚至波及全乳[9] [10]。

2.2. 肿块性质

乳房肿块质韧硬, 边界不清, 局部肤色不变、皮肤温度不高; 部分进展迅速, 出现局部红肿热痛[9] [10]。

2.3. 伴随症状

肿块初起多伴有疼痛, 可伴有乳头凹陷、腋窝淋巴结肿大; 可伴有肢体结节性红斑、皮疹、发热、咳嗽等全身症状[10] [11]。

GLM 在发病不同阶段所呈现的临床表现也不同。肿块期过后若脓肿破溃, 则主要表现为瘻管、窦道的形成, 并容易反复皮肤溃烂伴流脓, 疾病易迁延不愈; 病情好转后也可能因遗留乳房瘢痕从而出现乳房萎缩、乳头及皮肤挛缩等后遗症[12]。

3. 病理诊断

病理是诊断 GLM 的“金标准”, 本病确诊必须依赖病理学诊断。本病病理一般使用空芯针穿刺活组织检查(活检) (Core needle biopsy, CNB)取材, 当取材有限不能诊断时可行真空辅助活检(Vacuum assisted resection biopsy, VAB), 一般不行细针穿刺细胞学检查[10] [13]。

特征性病理表现可见：以乳腺小叶为中心的非干酪样坏死性肉芽肿形成，伴有上皮样细胞、多核巨细胞及以中性粒细胞主导的炎症浸润，可见多发微脓肿和脂肪坏死[14]。病变呈结节状多灶性分布[15]，其内的肉芽肿病灶常大小不一、多少不等，中央常有小脓肿及脂质空泡形成，小叶内腺管上皮可萎缩、减少或消失，亦可有导管上皮增生，可与炎性细胞混杂在一起，病变可融合成片、小叶结构消失[1]。

本病的临床表现、影像学表现均缺乏特异性，临床诊断难以确诊。但病理诊断结果容易受活检取材位置和取材组织量等因素影响，若未能对病变组织进行足量、精确取材，可能会因未见特征性病理表现而出现假阴性结果。

4. 病理诊断鉴别

4.1. 巨检所见

4.1.1. 无包膜、质韧

闵三旭[15]等人报道巨检可见肿块均无包膜，大部分质地硬韧，少部分软硬不一，边界不清，切面灰黄、灰白、灰红色，或黄白、红白相间，呈颗粒状或结节状，极少数病例呈边界清楚的肿物。苏哲等人[16]报道巨检可见肿块无包膜且边缘不清晰，切面灰白、灰黄色，质韧。或见散在黄色粟粒样小病灶[23]。

4.1.2. 脓性分泌物

巨检可见大小不等脓腔，局部可见乳糜样物，挤压有黄白色脓性分泌物[15] [16]。PCM 标本切面常呈黄白相间样，可见扩张的大导管，其内可见乳白色的脂样分泌物，可资鉴别[17]。

4.2. 镜检所见

病变均以乳腺小叶为中心，呈结节状多灶性分布，大小不等，小叶的末梢导管或腺泡大部分消失，病变主要由上皮样细胞、多核巨细胞、淋巴细胞及中性粒细胞构成，偶见浆细胞。

4.2.1. 腺小叶伴炎细胞浸润

GLM 病理特征为小叶间导管周围和小叶内见多种炎性细胞浸润，以中性粒细胞为主，可有单核细胞、淋巴及浆细胞、上皮样和多核巨细胞浸润，无干酪样坏死[18]，病变呈多灶、散在分布[16] [18]。PCM 病理特征为乳管扩张及大量浆细胞浸[17]，可资鉴别。

4.2.2. 肉芽肿结构

GLM 镜下可见非干酪样肉芽肿结构[19]，肉芽肿为上皮样肉芽肿，中心表现为坏死不彻底的凝固性坏死[20]。

4.2.3. 微脓肿结构

以乳腺小叶单位为中心的肉芽肿性炎，可伴微小脓肿[15] [21]，小脓肿可伴有中性粒细胞[16]。脓肿形成时，镜下显示坏死区域逐步扩大，小叶结构融合，脓肿更明显，脓腔形成累及脂肪与皮肤[22]。

4.2.4. 空泡结构

镜下可见明显的脂质吸收空泡，内衬中性粒细胞。小叶中末梢导管有扩张表现，内衬上皮萎缩甚至完全消失，腔内空洞，部分充盈，存在核屑性分泌物，中央会形成脂质空泡、小脓肿[23]。脓腔多发而并不大，地道式蔓延[24]。数量不等的中性粒细胞排列在囊性空泡周围。一些空泡显示出少量中性粒细胞围成的轮廓，而另外一些空泡则被丰富的中性粒细胞包围，伴随着肉芽肿内的微脓肿形成。中性粒细胞围绕的囊状空泡可被栅栏状的组织细胞以及数目不等的淋巴细胞、浆细胞和 Langhans 巨细胞包围，形成明确的肉芽肿[20]。

4.2.5. 脂质吸收

小叶病变可融合, 可伴有脂肪坏死, 现象逐渐失去了原有结构, 且出现了脂质吸收的现象[16] [18]。

4.2.6. 棒状杆菌

对 GLM 成脓者脓液标本进行细菌培养, 培养后进行分离、鉴定, 对分离的主要细菌使用药敏卡或微量肉汤稀释法进行药敏试验, 细菌分布以棒状杆菌为主, 其中以微小棒状杆菌和 G 群棒状杆菌为主[25]。赵中华等人[26]对肉芽肿性小叶性乳腺炎患者肿块、脓液、分泌物制成标本, 细菌培养分离后采取纸片琼脂扩散法进行药敏试验发现其中 72 例(36.00%)病原菌呈阳性, 分离出棒状杆菌 53 例(73.61%)。王颀等人[22]回顾性分析 218 例 GLM 患者临床资料, 对其中 96 例患者(脓肿型 GM61 例, 难治型 GM35 例)伴脓液形成者脓液标本进行细菌培养, 16 例(16.7%)脓液细菌培养为阳性, 其中棒状杆菌阳性者 9 例, 但考虑为污染。

4.2.7. 非结核分枝杆菌(Nontuberculous mycobacteria, NTM)

林燕青等人[20]通过金胺 O 染色在 GLM 病理标本中查见分枝杆菌, 而荧光定量 PCR 检测结核/NTM 均阴性, 提示分枝杆菌可能为 NTM 而非结核杆菌。

4.2.8. 其他

抗酸及糖原(Periodic Acid-Schiff, PAS)染色下霉菌、分枝杆菌和真菌等基本未见[15] [16] [21] [23]。于海静等人[21]回顾性分析 45 例 GLM 的临床病理资料, 对其中 21 例肿块伴脓液形成者进行穿刺抽脓后细菌培养, 见 2 例(9.5%)不典型细菌(普利茅斯沙雷氏菌和革兰阳性杆菌)。

5. 结论

GLM 缺乏特异性临床表现, 临床误诊的可能性大, 应重视病理诊断及与其他疾病的鉴别诊断。

现阶段病理诊断的主要手段分为巨检及镜检。巨检可见肿块无包膜, 质韧伴脓性分泌物, 镜检特征为小叶间导管周围和小叶内见多种炎性细胞浸润, 以中性粒细胞为主, 可见肉芽肿结构、微脓肿结构、空泡结构, 小叶病变可融合, 可伴有脂肪坏死。部分 GLM 发病与棒状杆菌及非结核分枝杆菌相关。但临床中病理检查较少行金胺 O、抗酸及 PAS 染色等特殊染色及荧光定量 PCR 检测手段, 若在临床中推广特殊染色杆菌检测或可进一步明确 GLM 发病原因从而进一步指导临床用药, 例如伴有棒状杆菌感染的肉芽肿性乳腺炎可加用万古霉素、利奈唑胺、庆大霉素等敏感性较高的药物进行辅助治疗。

参考文献

- [1] 程涓, 杜玉堂, 丁华野. 肉芽肿性小叶性乳腺炎临床病理观察[J]. 中华病理学杂志, 2010, 39(10): 678-680.
- [2] Kessler, E. and Wolloch, Y. (1972) Granulomatous Mastitis: A Lesion Clinically Simulating Carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology*, **58**, 642-646. <https://doi.org/10.1093/ajcp/58.6.642>
- [3] 张祥盛. 特发性肉芽肿性乳腺炎[J]. 诊断病理学杂志, 1996, 3(1): 47-48.
- [4] Kieffer, P., Dukic, R., Hueber, M., et al. (2006) A Young Woman with Granulomatous Mastitis: A Corynebacteria May Be Involved in the Pathogenesis of These Disease. *La Revue de Médecine Interne*, **24**, 550-554. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.03.033>
- [5] Brown, K.L. and Tang, P.H. (1979) Postlactational Tumoral Granulomatous Mastitis: A Localized Immune Phenomenon. *American Journal of Surgery*, **2**, 318-329. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(79\)90397-0](https://doi.org/10.1016/0002-9610(79)90397-0)
- [6] Fletcher, A., Magrath, I.M., Riddell, R.H., et al. (1982) Granulomatous Mastitis: A Report of Seven Cases. *Journal of Clinical Pathology*, **9**, 941-945. <https://doi.org/10.1136/jcp.35.9.941>
- [7] Bogomolov, D.V. and Dolzhanski, Y.O.V. (2005) Chronic Granulomatous Mastitis in the Practice of Pathologists. *Arkhiv Patologii*, **67**, 22-29.
- [8] 孔令伟, 马祥君, 高海凤. 浆细胞性乳腺炎与肉芽肿性乳腺炎的鉴别和诊治[J]. 中华乳腺杂志, 2008, 2(1):

103-106.

- [9] 胡可可, 刘义武. 手术治疗肉芽肿性乳腺炎 9 例[J]. 临床军医杂志, 2013, 41(2): 209-200.
- [10] 王蕾, 刘晓雁. 肉芽肿性小叶性乳腺炎中西医研究进展[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(5): 305-309.
- [11] 张超杰, 范培芝, 喻宏, 等. 特发性肉芽肿性乳腺炎的手术治疗: 附 8 例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2009, 15(11): 1206-1209.
- [12] 宋爱莉, 张岩, 梁栋, 等. 肉芽肿性乳腺炎 20 例临床回顾分析[J]. 山东中医药大学学报, 2006, 30(4): 299-300.
- [13] 中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组. 非哺乳期乳腺炎诊治专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(7): 755-758.
- [14] Lacambra, M., Thai, T.A., Lam, C.C., *et al.* (2011) Granulomatous Mastitis: The Histological Differentials. *Journal of Clinical Pathology*, **64**, 405-411. <https://doi.org/10.1136/jcp.2011.089565>
- [15] 闵三旭, 郎荣刚, 傅西林, 等. 89 例肉芽肿性乳腺炎的临床病理学特征分析[J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(3): 168-173.
- [16] 苏哲, 小叶肉芽肿性乳腺炎临床病理学特征分析[J]. 中国实用医药, 2016, 10(11): 45-46.
- [17] 杨兴霞, 武彪. 浆细胞性乳腺炎的诊治进展[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2015, 9(2): 115-118.
- [18] Mahlab-Guri, K., Asher, I., Allweis, T., *et al.* (2015) Granulomatous Lobular Mastitis. *The Israel Medical Association Journal*, **17**, 476-480.
- [19] 林文毅, 刘泽宇, 韩晓蓉, 等. 抗酸染色对非哺乳期乳腺炎的诊断价值[J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2015, 9(6): 76379.
- [20] 林燕青, 张惠斌, 曲利娟, 等. 肉芽肿性小叶性乳腺炎 106 例临床病理特征及病因分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(9): 1013-1015.
- [21] 于海静, 王颀, 杨剑敏, 等. 肉芽肿性乳腺炎的临床病理特征及其综合治疗[J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(3): 174-178.
- [22] 于海静, 王颀, 何舟, 等. 218 例肉芽肿性乳腺炎的临床病理特征及分类诊疗[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(2): 84-92.
- [23] 孙泽. 肉芽肿性小叶性乳腺炎临床病理分析[J]. 中外医疗, 2015, 35(22): 18-24.
- [24] 肖芳. 16 例肉芽肿小叶性乳腺炎的临床病理分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(24): 41-42.
- [25] 唐玲玲, 刘成义, 纪存委, 等. 肉芽肿性乳腺炎病原菌分布及药敏分析[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(6): 736-740.
- [26] 赵中华, 高丹, 程丽萍, 等. 细菌感染在肉芽肿性小叶性乳腺炎发病中的作用及病原菌分布和药敏性分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 23(9): 1124-1129.