

· 综述 ·

特发性肉芽肿性乳腺炎的诊疗进展

孙岩峰 王永 李玉胜 金功圣

【摘要】 特发性肉芽肿性乳腺炎(IGM),又称特发性小叶性肉芽肿性乳腺炎,是一种病因尚未明确的乳腺良性疾病。近几年,IGM 出现发病率上升伴有年轻化的趋势,因而对其的诊断和治疗面临着巨大的挑战。临床上由于缺乏相应认识,易将其与乳腺癌等相关疾病混淆,从而导致误诊。同时,鉴于其确切病因及发病机制尚不明确,对其进行标准化治疗的方法也尚未达成共识,且无统一的评价指标,导致 IGM 愈后复发率较高。笔者综述了 IGM 的病因、诊断和治疗相关的进展,为认识这一疾病开拓新的视野。

【关键词】 肉芽肿; 乳腺炎; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R655.8 【文献标志码】 A

特发性肉芽肿性乳腺炎(idiopathic granulomatous mastitis, IGM),又称为特发性小叶性肉芽肿性乳腺炎,于 1972 年由 Kessler 和 Wolloch^[1]报道,是一种病因尚未明确的乳腺良性疾病。目前,该病的发病率和患病率尚无完整数据。Baslaim 等^[2]研究发现,1 106 例女性乳腺良性疾病中病理组织学检查确诊为 IGM 的患者占 1.8%。在中国,马国华等^[3]于 1986 年报道了 6 例乳腺肉芽肿。IGM 好发于育龄期女性,特别是长期口服避孕药史者^[4]。IGM 组织病理学表现主要为乳腺小叶内或小叶周围不伴有干酪样坏死的慢性肉芽肿性炎症^[5]。其病因暂无明确定论,导致诊断概念不清,鉴别困难,临床上常常与乳腺癌、乳腺结核、急性乳腺炎等相关疾病混淆,从而导致误诊。IGM 常常迁延不愈,易反复发作,窦道形成时常会改变乳房的外形,严重影响年轻女性的身心健康。笔者通过对肉芽肿性乳腺炎的发病机制、诊断及治疗作相关介绍,旨在提高临床医师对该病的认识。

一、病因及发病机制

目前对于特发性肉芽肿性乳腺炎的病因及发病机制尚不明确,然而学者们普遍认可一种关于局部肉芽肿性炎症引起乳腺小叶上皮损伤的假说^[6],但是,乳腺小叶上皮损伤的位置及确切机制尚不明确。目前提出了 3 种关于 IGM 发病的假说^[4],包括自身免疫性疾病、感染性疾病和性激素水平紊乱。

(一)感染性疾病

关于感染性的假设,两者之间的确切联系尚未明确。然而,相关研究表明,肉芽肿性炎症可以由特定的病原引起,包括真菌、寄生虫和细菌^[7,9]。Renshaw 等^[7]研究发现,引起乳腺脓肿肉芽肿最常见的细菌是棒状杆菌。Taylor 等^[8]对 27 例经病理确诊为 IGM 的患者进行相关研究,获取所有患者相关的 116 份标本,结果 52 份标本中分离得到了棒状杆菌。周飞等^[9]进行非哺乳期乳腺炎细菌性研究,发现疾病与细菌感染有一定联系,且以混合细菌感染为主,包括棒状杆菌等。但是,棒状杆菌如何诱导疾病的发生、发展,以及在整个疾病中所扮演的角色,目前尚未明确。

(二)性激素紊乱

目前,患者性激素紊乱,特别是催乳素升高逐渐受到学者们的重视。对于 IGM 而言,血清催乳素升高被认为是一个潜在的致病因素,可能影响疾病的预后,并暗示疾病有复发的可能性。然而,IGM 多见于育龄妇女,尤其是处于分娩期或哺乳期且有口服避孕药史者^[4]。文献报道的几例 IGM 伴高催乳素患者,不是由抗精神病药引起^[10],就是与复发性疾病^[11]相关。程涓等^[12]回顾了 189 份 IGM 病例,发现有 8 例口服抗精神病药物,而其中 4 例伴有高催乳素血症。由于报道例数较少且缺乏相应的追踪研究,催乳素在 IGM 诊断与治疗过程中的重要性仍不明确。

(三)自身免疫性疾病

目前,多数学者认为 IGM 是一种自身免疫性疾病,是对淤积的乳汁发生的 IV 型超敏反应。同时,大量的相关实验间接表明其与人体自身免疫相关。其中,文献报道有 7 例乳房外的主要表现为结节性红斑和关节炎^[13-15]。Javadzadeh 等^[16]在穿刺病理中发现,标本呈 CD68 阳性且伴有巨噬细胞浸润,认为发病可能与自身免疫反应有关。苏莉^[17]用免疫组织化学方法检测 36 例肉芽肿性病损标本,结果均有 CD3、CD20 和 CD68 表达,CD3、CD20 表达差异无统计学意义,CD68 表达较 CD3、CD20 低,推测 T 淋巴细胞介导的细胞免疫、B 淋巴细胞介导的体液免疫及巨噬细胞共同参与了疾病的发生、发展和转归。Lacambra 等^[18]认为肉芽肿性病损是非特异性炎症反应,由细胞免疫系统(T 细胞和巨噬细胞)激活引起。

二、临床表现及病理学特征

IGM 多发生于年轻的经产妇,多在产后 5 年内发病;临床上以乳腺肿块为主,多数伴有疼痛,肿块常常单发,多位于外周象限,且质硬,界限不清;急性期肿块表面可有炎性红肿,似橘皮征;可伴有同侧腋窝淋巴结肿大;部分患者可伴有脓肿,溃破后易形成窦道经久不愈,并有继发感染出现;双侧 IGM 的病例也有文献报道^[19]。病情常为阶段性和间歇性,可有一定的缓解期。IGM 的发病与乳头形态无关,然而,发病后可从外周累及乳晕,导致乳头内陷。一部分患者伴有明显的全身关节肿痛或下肢结节红斑,即风湿样改变^[20]。

IGM 的病理学特点表现为病变以乳腺小叶为中心,由上皮样细胞、多核巨细胞、淋巴细胞和中性粒细胞构成,偶见浆

细胞,呈结节状或多灶状分布。程涓等^[21]发现,随着病情进展,病变发生融合,小叶结构消失,形成大片状和结节状慢性化脓性肉芽肿性病灶,病灶内散布与前述类似的化脓性肉芽肿,且常形成多发性脓肿,同时慢性化脓性肉芽肿性炎累及皮肤、破溃及形成窦道(类似于结核等感染性肉芽肿),亦可见淋巴细胞、浆细胞聚集、异物性肉芽肿及不同程度的鳞状上皮化生。Taylor 等^[8]根据病理标本将 IGM 分为 5 类:第 1 类为肉芽肿性小叶乳腺炎;第 2 类为 IGM 伴乳腺导管扩张;第 3 类为急性乳腺导管扩张伴化脓性肉芽肿;第 4 类为待分类的肉芽肿性炎症;第 5 类为待分类炎症。通过以上分类对临床具有一定的指导意义。

三、临床诊断与鉴别诊断

事实上对于疑诊为 IGM 的患者,超声常作为首选的辅助检查方法。IGM 的超声影像学特点包括:实质性不均质低回声或强弱不等回声,形态不规则,可伴有脓肿或窦道形成,部分可见点状散在及聚积的钙化,边界清楚,另外,还有部分可见彩色血流信号丰富。然而,超声检查没有特异性,易与乳腺癌等相关疾病混淆。肖晓君等^[22]回顾性分析经病理确诊为 IGM 患者的超声特征,并进行 BI-RADS 分类,结果:0 类 2 例,3 类 30 例,4 类 12 例。乳腺 X 线摄影对于诊断 IGM 同样没有特异性,常显示乳腺组织弥散不均质高密度影,偶可见钙化、毛刺征。Aslan 等^[23]对 IGM 的 MRI 表现进行分析,发现绝大多数 IGM 于平扫 T₁ 加权像上呈较低信号,T₂ 加权像上呈较高信号,动态增强检查表现为不均匀强化,伴多发环形脓肿形成。

目前,临床上 IGM 的确诊依赖于组织病理学检查。组织病理标本的获取包括 3 种方式,即针吸细胞学检查、空芯针穿刺活组织检查(简称活检)及开放性手术活检。目前,超声引导下空芯针穿刺活检为 IGM 确诊的首选方法。

鉴于 IGM 的复杂性,临床表现及影像学检查特异性不高,确诊还依赖于组织病理学检查,同时还需通过鉴别,排除易混淆的相关疾病,包括:(1)乳腺导管扩张症/浆细胞乳腺炎。其病因不明确,临床表现多样化,全身反应较少,患者乳头发育畸形率较高,同时常伴有乳头溢液,病程较长,易形成慢性溃疡或多发窦道。病变的主要部位在集合导管,乳头发育畸形易使内容物潴留,管壁破裂,导管周围浆细胞、淋巴细胞等炎性细胞浸润,可伴有肉芽肿形成。(2)乳晕旁瘻管。其好发于年轻未婚女性。病因常为乳头内翻等发育不良导致乳头内输乳管扭曲变形,引起导管周围的化学性刺激和免疫性反应。病变范围较小,易形成乳晕旁脓肿。当脓肿破溃或切开引流后易形成慢性瘻管。(3)结核性乳腺炎。其临床表现和常规检查与 IGM 较为相似。抗酸染色和结核分枝杆菌培养为诊断结核性乳腺炎的金标准,然而两者阳性率较低,目前可以通过 PCR 分子技术诊断乳腺结核^[24]。(4)乳腺癌。临床上部分以乳腺肿块为首发症状就诊的患者彩超常提示肿块形状不规则、界限不清楚伴有丰富血流信号,易误诊为乳腺癌,给临床工作带来极大困扰,往往需通过组织病理学检查方可鉴别。(5)其他,包括韦格纳肉芽肿病、寄生虫感染、真菌感染、结节病以及异物反应等。

四、治疗

IGM 的治疗方式始终存在争议。目前,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制定的《非哺乳期乳腺炎诊治专家共识》^[25]中,对 IGM 的治疗流程已达成

了专家共识,然而并未给出明确的治疗方式。临床上将 IGM 分为激素敏感型和非激素敏感型,同时,不同分型可对应不同的治疗方案。

(一)激素敏感型

激素敏感型既肉芽肿对激素较为敏感,目前临床上对于这一类型 IGM 的治疗包括单纯激素治疗、激素+手术的综合治疗,以及其他治疗。

1. 单纯激素治疗

目前临床上对于糖皮质激素的使用剂量、疗程不尽相同,应而疗效也各有差异。朱惠等^[26]在临床治疗过程中,对于多个病变或大病变患者单纯予以口服泼尼松 30~40 mg/d,待症状好转后逐渐减量至 5 mg/d,随访发现 22 例患者中仅 7 例得以痊愈,其余患者则因未愈等转为其他方式治疗。Sheybani 等^[27]最初予以患者每天 0.5~1 mg/kg 泼尼松,总计 3~4 周,同时根据临床症状酌情减量至 10~15 mg/d 并观察 1~3 周,最后给予 5 mg/d 的维持量,在平均随访 11.96 个月之后发现,15 例患者中 10 例恢复较好,无复发,其他 5 例由于药物不良反应、复发等转为其他方式治疗。单纯的激素治疗仅适用于病情较早的患者,对于同时伴有多个病变或窦道等复杂情况者治疗效果不能明确,且治疗前需与结核性乳腺炎相鉴别,在整个治疗、随访过程中应密切观察激素并发症,包括股骨头缺血性坏死、库欣综合征等。

2. 激素+手术的综合治疗

目前,激素+手术的综合治疗为临床医师广泛接受的一种治疗方式。穆延来等^[28]在临床实践中发现,相对于单纯的手术治疗,术前激素辅助治疗一方面可以在术前使肿块缩小从而减少术中切除乳腺组织量,另一方面对加快术后伤口的愈合及复发率的降低有直接的作用。陈壮威等^[29]使用糖皮质激素联合手术治疗了 19 例 IGM 患者,仅有 2 例局部复发,并且,重新治疗后未在复发。然而,手术方式的选择有很多种,目前单纯的肿块切除由于其复发率较高已被摒弃,大多采用肿块扩大切除。但是,对于乳腺较小的患者,即使切除量较少也会引起乳腺外观的缺陷,因此,对于美容要求较高的患者可以联合行乳房重建术,包括背阔肌肌皮瓣 I 期乳房再造^[30]及带蒂大网膜乳房再造^[31]等。

3. 其他治疗

吴恢升等^[32]将 IGM 分为单纯肿块型和肿块伴脓肿型,对于 2 种类型分别予以灌洗、封闭和排脓、灌洗、封闭治疗。120 例 IGM 经过 2~3 周治疗后 101 例愈合,随访 30~42 个月仅有 9 例复发。整个治疗过程中也是建立在肿块对激素敏感的基础上,灌洗液和封闭液均含有一定量的激素。

(二)非激素敏感型

非激素敏感型即通常所说的难治型,早期的激素的治疗对肿块影响较小,且常常伴有脓肿、窦道等多种复杂情况,病情极易反复。临床上对于这一类型 IGM 的治疗很是棘手。专家共识提出对这一类型的 IGM 可尝试使用免疫抑制剂即甲氨蝶呤,使用过程中应补充叶酸以防叶酸缺乏综合征的发生,同时也需定期复查防止间质性肺炎等并发症的发生,待病灶稳定或缩小后再予手术^[25]。另外,甲氨蝶呤也可作为激素减量的替代药物用于激素敏感型 IGM 的治疗,避免了激素减量后带来的疾病反复,同时也可以减少激素用量及其不良反应^[33]。对于伴有脓肿的患者,初始抗生素治疗,β-内

酰胺类抗生素常常无效^[34]。因而可经验性应用氧氟沙星或加阿奇霉素治疗^[35]。细菌培养伴有棒状杆菌感染的患者可行抗分支杆菌三联治疗 6~12 个月^[36]。此外,对于伴高催乳素血症的患者可联合使用溴隐亭口服治疗。而李家福等^[37]术前运用干扰素也为治疗提供了一种新思路。

五、结语

IGM 作为一种较为少见的乳腺良性病变,多考虑为乳汁淤积引起的 IV 型超敏反应。然而,目前有关其发病机制和病理变化仍缺乏系统的研究,从而给临床工作带来极大的困扰。因此,需要加强病因学研究,进行大样本随机对照试验,以提高临床医师对该病的认识。

参 考 文 献

- [1] Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis; a lesion clinically simulating carcinoma[J]. Am J Clin Pathol, 1972, 58(6): 642-646.
- [2] Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis; a heterogeneous disease with variable clinical presentation [J]. World J Surg, 2007, 31(8): 1677-1681.
- [3] 马国华, 傅西林. 乳腺肉芽肿 6 例报告[J]. 中国肿瘤临床, 1986, 13(5): 291-292.
- [4] Sheybani F, Naderi HR, Gharib M, et al. Idiopathic granulomatous mastitis; Long-discussed but yet-to-be-known [J]. Autoimmunity, 2016, 49(4): 236-239.
- [5] 程涓, 丁华野, 杜玉堂, 等. 肉芽肿性小叶性乳腺炎伴发乳腺导管扩张症及结节性红斑 4 例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2014, 21(8): 488-490, 494.
- [6] Seo HR, Na KY, Yim HE, et al. Differential diagnosis in idiopathic granulomatous mastitis and tuberculous mastitis[J]. J Breast Cancer, 2012, 15(1): 111-118.
- [7] Renshaw AA, Derhagopian RP, Gould EW. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis; an underappreciated pattern strongly associated with gram-positive bacilli [J]. Am J Clin Pathol, 2011, 136(3): 424-427.
- [8] Taylor GB, Paviour SD, Musaad S, et al. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis [J]. Pathology, 2003, 35(2): 109-119.
- [9] 周飞. 非哺乳期乳腺炎性疾病的细菌学研究[D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [10] Lin CH, Hsu CW, Tsao TY, et al. Idiopathic granulomatous mastitis associated with risperidone-induced hyperprolactinemia [J]. Diagn Pathol, 2012, 7(1): 2.
- [11] Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: a 25-year experience[J]. J Am Coll Surg, 2008, 206(2): 269-273.
- [12] 程涓, 丁华野, 杜琳, 等. 肉芽肿性小叶性乳腺炎与抗精神病药物的相关性探讨[J]. 诊断病理学杂志, 2014, 21(7): 448-450.
- [13] Salesi M, Karimifar M, Salimi F, et al. A case of granulomatous mastitis with erythema nodosum and arthritis [J]. Rheumatol Int, 2011, 31(8): 1093-1095.
- [14] Weber JC, Gros D, Blaison G, et al. Granulomatous mastitis, erythema nodosa and oligoarthritis. Apropos of a case[J]. Rev Med Interne, 1994, 15(3): 190-192.
- [15] Bes C, Soy M, Vardi S, et al. Erythema nodosum associated with granulomatous mastitis: report of two cases[J]. Rheumatol Int, 2010, 30(11): 1523-1525.
- [16] Javadzadeh B, Finley J, Williams HJ. Fine needle aspiration cytology of mammary duct ectasia: report of a case with novel cytologic and immunocytochemical findings [J]. Acta Cytol, 2001, 45(6): 1027-1031.
- [17] 苏莉. 浆细胞性乳腺炎 CD3、CD20、CD68 表达及其免疫机制研究[D]. 宁夏医科大学, 2009: 1-49.
- [18] Lacambra M, Thai TA, Lam CC, et al. Granulomatous mastitis: the histological differentials[J]. J Clin Pathol, 2011, 64(5): 405-411.
- [19] Velidedeoglu M, Kilic F, Mete B, et al. Bilateral idiopathic granulomatous mastitis[J]. Asian J Surg, 2016, 39(1): 12-20.
- [20] Atak T, Sagioglu J, Eren T, et al. Strategies to treat idiopathic granulomatous mastitis: Retrospective analysis of 40 patients [J]. Breast Dis, 2015, 35(1): 19-24.
- [21] 程涓, 杜玉堂, 丁华野. 肉芽肿性小叶性乳腺炎的临床病理诊断及鉴别诊断[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(8): 507-512.
- [22] 肖晓君, 罗慧, 李剑, 等. BI-RADS 分类在肉芽肿性乳腺炎超声诊断中的应用[J]. 广东医学, 2016, 37(2): 276-278.
- [23] Aslan H, Pourbagher A, Colakoglu T. Idiopathic granulomatous mastitis; magnetic resonance imaging findings with diffusion MRI[J]. Acta Radiol, 2016, 57(7): 796-801.
- [24] Mathew M, Siwawa P, Misra S. Idiopathic granulomatous mastitis; an inflammatory breast condition with review of the literature [J]. BMJ Case Rep, 2015, 2015: bcr2014208086.
- [25] 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.
- [26] 朱惠, 钱军明. 肉芽肿性小叶性乳腺炎的治疗[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(9): 166-168.
- [27] Sheybani F, Sarvghad MR, Naderi HR, et al. Treatment for and clinical characteristics of granulomatous mastitis[J]. Obstet Gynecol, 2015, 125(4): 801-807.
- [28] 穆延来. 术前辅助治疗对肉芽肿性乳腺炎手术疗效的影响[J/CD]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2014, (32): 152-152.
- [29] 陈壮威, 黄晓曦, 王红玫, 等. 糖皮质激素联合手术治疗肉芽肿性乳腺炎的临床经验[J]. 福建医科大学学报, 2015, 49(3): 191-192.
- [30] 金功圣, 韩福生, 王圣应, 等. 保留乳头乳晕复合体乳腺癌术后即时扩展型背阔肌肌皮瓣乳房再造[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(5): 511-515.
- [31] 李南林, 郑朝, 李纪鹏, 等. 游离大网膜移植即刻再造乳房 7 例[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2016, 10(4): 210-214.
- [32] 吴恢升, 武建春, 郑昶, 等. 120 例肉芽肿性乳腺炎保守治疗的临床研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(2): 225-228.
- [33] Kim J, Tymms KE, Buckingham JM. Methotrexate in the management of granulomatous mastitis [J]. ANZ J Surg, 2003, 73(4): 247-249.
- [34] Dobinson HC, Anderson TP, Chambers ST, et al. Antimicrobial treatment options for granulomatous mastitis caused by Corynebacterium species[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(9): 2895-2899.
- [35] 王顺, 杨剑敏, 于海静. 肉芽肿性乳腺炎的诊断与处理原则[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(7): 734-738.
- [36] 杨剑敏, 王顺, 张安秦, 等. 导管周围乳腺炎与肉芽肿性乳腺炎的临床鉴别与处理[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2011, 5(3): 306-312.
- [37] 李家福, 董自波, 董兴隆, 等. 干扰素联合手术治疗肉芽肿性乳腺炎一例[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2014, 8(6): 441-442.

(收稿日期: 2016-11-24)

(本文编辑: 罗承丽)

孙岩峰, 王永, 李玉胜, 等. 特发性肉芽肿性乳腺炎的诊疗进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(6): 372-374.