

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.006

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.006>

31 例肉芽肿性小叶性乳腺炎的临床病理特征

刘启梁, 雷美

(武汉市肺科医院病理科, 武汉 430030)

[摘要] 目的: 探讨肉芽肿性小叶性乳腺炎(granulomatous lobular mastitis, GLM)的临床病理特征。方法: 收集武汉市肺科医院2015年1月至2018年11月期间病理诊断为GLM的31例患者的病历资料, 分析其临床、影像、实验室及病理特点。结果: 31例患者均为女性, 年龄18~48(中位31)岁, 29例具有生育及哺乳史, 发病部位为左侧乳腺15例, 右侧16例。临床均表现为单侧乳腺肿块, 可伴压痛、皮肤红肿、破溃、腋窝淋巴结肿大及乳头凹陷等。30例细针穿刺细胞学提出“可疑乳腺结核”诊断。乳腺超声显示以乳腺低回声不均质团块为主, MRI平扫示多数肿块不规则, 在T1WI呈高信号, 在T2WI呈高信号或稍高信号。31例患者均经手术后病理确诊, 手术标本均未检测出结核分枝杆菌, 仅1例检测出龟分枝杆菌龟亚种。大体上肿块无包膜, 切面灰白灰黄、质韧, 可见小脓腔及黄白色粟粒样病灶。镜下特点为多灶, 以终末乳腺小叶导管为中心的化脓性肉芽肿, 无干酪样坏死, 其内可见脂质吸收空泡及微脓肿, 小叶结构可破坏。结论: GLM是少见的乳腺慢性炎症性疾病, 有一定的临床、影像及病理特点, 临床及病理医师应予以重视, 减少误诊误治。

[关键词] 肉芽肿性小叶性乳腺炎; 病理; 结核

Clinicopathological characteristics of 31 cases of granulomatous lobular mastitis

LIU Qiliang, LEI Mei

(Department of Pathology, Wuhan Pulmonary Hospital, Wuhan 430030, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinicopathological characteristics of granulomatous lobular mastitis (GLM). **Methods:** The archives of 31 cases of GLM diagnosed by pathology from January 2015 to November 2018 in Wuhan Pulmonary Hospital were collected and the clinical, imaging, laboratory and pathological features were analyzed. **Results:** All the 31 patients were female, aged 18–48 years, with a median age of 31 years. Twenty-nine patients had a history of reproduction and lactation. The lesion location: 15 cases in left breast and 16 case in right breast. All cases presented with unilateral breast mass clinically and may accompany by pain, skin swelling, ulceration, axillary lymph node enlargement and nipple depression. Fine needle aspiration cytology of 30 cases proposed suspicious breast tuberculosis. Hypoechoic heterogeneous masses were detected by breast gland ultrasound mainly. On MRI the masses were irregular with high signal on T1WI and high or slightly high signal

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-05

通信作者 (Corresponding author): 刘启梁, Email: lql880727@126.com

on T2WI. All cases were confirmed by pathology after operation. No *Mycobacterium tuberculosis* was detected in surgical specimens, and only one case was detected *Mycobacterium* tortoise subspecies. Grossly, the mass had no envelope, with grey-white, grey-yellow section and tough texture and small pus cavity and yellow-white miliary lesions. Microscopically, it was characterized by multiple foci of suppurative granuloma centered on the terminal lobular duct of the breast without caseous necrosis, often with lipid absorption vacuoles and microabscesses, and lobular structure could be destroyed. **Conclusion:** GLM is a rare chronic inflammatory disease of the breast and has certain clinical, imaging and pathological characteristics. Clinicians and pathologists should pay attention to it to reduce misdiagnosis and mistreatment.

Keywords granulomatous lobular mastitis; pathology; tuberculosis

肉芽肿性小叶性乳腺炎(granulomatous lobular mastitis, GLM)是一种特殊类型的乳腺慢性炎症性疾病,常发生于育龄期女性,1972年由Kessler等^[1]首先报道。GLM发病率较低,仅占乳腺良性疾病的1.8%^[2]。GLM的病理特征为以乳腺小叶为中心的非干酪样肉芽肿病变,常伴脓肿或窦道形成,近年来患病率有上升趋势^[3]。GLM在临床影像学上常与乳腺癌、乳腺结核、脓肿等相似^[4],易被误诊。目前GLM发病机制不明,且病情易于复发^[5]、迁延不愈,严重影响患者身心健康。本研究回顾性分析31例GLM的临床影像病理特征,旨在为临床及病理医师早期诊断及早期治疗GLM提供帮助,减少误诊误治给患者带来的伤害。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2015年1月至2018年11月在武汉市肺科医院住院进行手术治疗的、术后病理诊断为肉芽肿性小叶性乳腺炎的31例患者的临床资料。本研究经武汉市肺科医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

部分患者术前行乳腺肿块细针穿刺细胞学、乳腺MRI及乳腺彩超检查,穿刺细胞学标本经刘氏染色液(一种改良瑞氏染色方法,珠海贝索生物技术有限公司)染色观察。31例患者均进行外科手术切除肿块,选取部分新鲜标本送至检验科同时进行结核分枝杆菌涂片、固体培养(罗氏培养基,珠海贝索生物技术有限公司)、GeneXpert MTB/RIF(美国Cepheid公司)及荧光PCR(检测结核分枝杆菌复合群插入序列IS6110,中山大学达安基因股份有限公司)检测结核分枝杆菌。部分进行非结核分枝杆菌菌种鉴定(PCR-反向点杂交,中山大学达安基因股份有限公司)。剩余标本送至病理科,经

10%甲醛溶液固定,常规脱水、石蜡包埋、切片、HE(苏木精-伊红)染色,于显微镜下观察。

2 结果

2.1 临床影像学特征

2.1.1 临床表现

31例女性,年龄18~48(平均31.7,中位31)岁,具有生育史及哺乳史者29例,其中1例有乳汁淤积史,患者均无外伤史。临床表现均以可触及的单侧乳房肿块伴或不伴脓肿就诊,病变位于左侧乳腺15例,右侧乳腺16例,病程20 d~6个月不等。体格检查肿块伴压痛15例,伴表面皮肤红肿13例,伴皮肤破溃、挤压有脓液流出9例,伴乳头凹陷7例,伴窦道形成5例,伴乳头溢液1例,伴同侧腋窝淋巴结肿大7例。其中,30例在外院进行肿块细针穿刺怀疑乳腺结核,遂就诊于武汉市肺科医院,入院后由病理科医师再穿刺行结核病原学检查,结果提示:该特征与乳腺结核者类似,不能确诊(图1A)。

2.1.2 影像学及结核病原学检查

术前有28例行乳腺MRI及8例行乳腺超声检查,影像学表现无特异性。其中,乳腺超声显示5例病灶以低回声团为主(图1B),3例为囊实性病灶,考虑合并脓肿可能。乳腺MRI平扫示肿块在T1WI呈高信号,少许呈低信号,在T2WI呈高信号或稍高信号(图1C),部分可见脓肿。所有患者行外科手术治疗,手术新鲜标本行结核菌涂片、结核菌培养、结核菌荧光PCR, GeneXpert MTB/RIF均未检测到结核证据,其中1例检测出龟分枝杆菌龟亚种[NTM菌种鉴定(PCR-反向点杂交)]。

2.2 病理特征

2.2.1 大体观察

结合外科手术及送检标本大体观察,肿块均

无明显包膜, 与周围脂肪组织无明显分界, 最大径为2~7 cm, 切面实性, 灰白灰黄、质韧, 可见多个大小不等黄色小脓腔, 挤压可见黄白色脓性分泌物流出, 部分见散在黄白色粟粒样小病灶, 类似结核病的干酪样坏死病灶(图2A)。

2.2.2 镜下观察

低倍镜均可见多灶大小不等结节状肉芽肿性病灶, 结节界限清楚或相互融合, 部分中间可见小囊泡(图2B)。中高倍镜观察结节状病灶内可见中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、组织细胞、上皮样细

胞及郎汉斯型巨细胞混合浸润, 郎汉斯型巨细胞内无吞噬现象, 乳腺小叶腺体萎缩, 仅散在少量残存的乳腺小叶导管, 形成以乳腺小叶为中心的化脓性肉芽肿性病变(图2C)。小囊泡为脂质吸收空泡, 位于结节中央, 常被大量中性粒细胞围绕, 可见中性粒细胞微脓肿, 当肉芽肿相互融合时可形成大体所见的脓腔及黄色粟粒样病灶, 通常不见结核病典型的干酪样坏死, 可累及皮肤破溃形成窦道。肉芽肿周围乳腺间质可见纤维组织增生, 部分小叶导管扩张, 其中1例合并乳腺普通型导管增生。

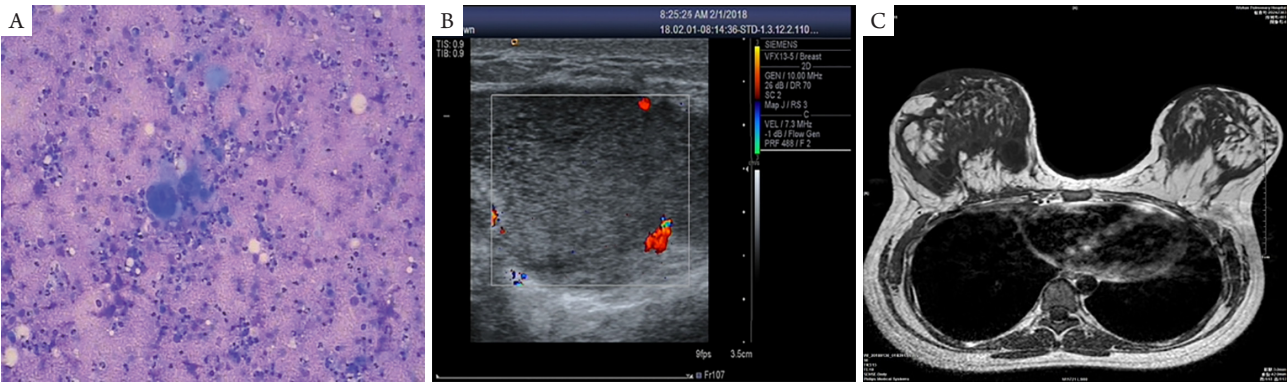


图1 GLM细针穿刺细胞学及影像学表现

Figure 1 Fine needle aspiration cytology and imaging findings of GLM

(A)细针穿刺细胞学示炎性背景及多核巨细胞(刘氏染色法, ×100); (B)乳腺彩超示右乳皮下低回声团块, 内见细密光点; (C)乳腺MRI T2WI示右乳长T2信号肿块。

(A) Fine needle aspiration cytology showed inflammatory background and multinucleated giant cells (Liu's staining, ×100); (B) Breast color doppler ultrasound showed subcutaneous hypoechoic mass of right breast with fine light spots; (C) Breast MRI T2WI showed long T2 signal mass of right breast.

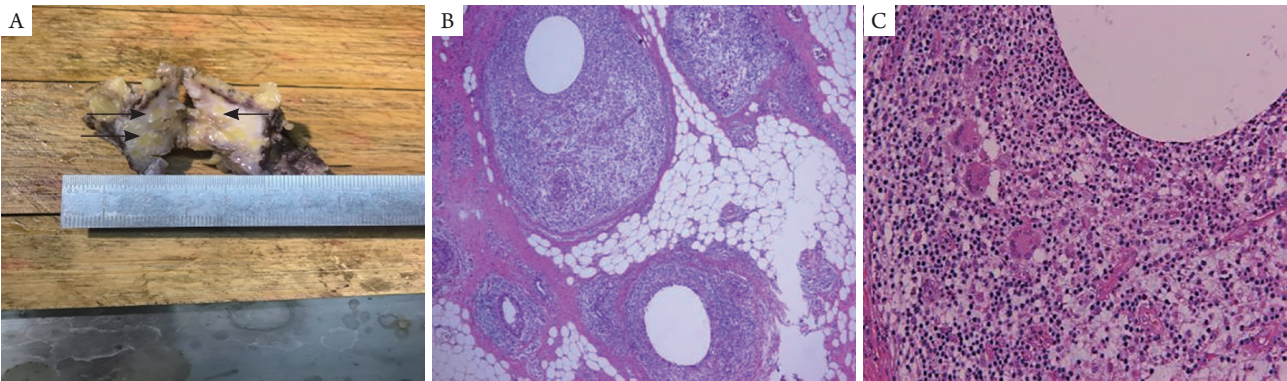


图2 GLM的大体及镜下特点

Figure 2 Gross and microscopic features of GLM

(A)组织无包膜, 切面灰白灰黄, 可见多个小脓腔及黄白色点状病灶(箭头); (B)低倍镜示多个界清结节状病灶, 中央可见小囊泡(HE, ×40); (C)中倍镜示结节内小囊泡周中性粒细胞、淋巴细胞及郎汉斯巨细胞等浸润(HE, ×200)。

(A) The mass had no envelope, with grey-white, grey-yellow section and small pus cavity and yellow-white miliary lesions (arrow); (B) Low power microscopy revealed multiple well-defined nodular lesions with small vesicles in the center (HE staining, ×40); (C) Medium power microscopy showed infiltration of neutrophils, lymphocytes and Langhans giant cells around vesicles in the nodule (HE staining, ×200).

3 讨论

GLM好发于育龄期女性, 男性极罕见^[2,6], 本研究纳入31例病例全为女性, 年龄18~48(中位31)岁, 与文献[2-3]所述一致。GLM病因目前尚不清楚, 可能与自身免疫、妊娠及哺乳、口服避孕药、非结核分枝杆菌感染、创伤、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏、吸烟、糖尿病等因素有关^[7-8]。本研究中29例(93.5%)有妊娠及哺乳史, 其中1例有乳汁淤积史, 其发病机制可能为聚集在终末导管小叶单位的乳汁引起的一种超敏反应, 但尚未发现具体抗原^[9], 患者均无外伤史, 口服避孕药史不详, 手术标本均未检测出结核分枝杆菌, 而1例患者检测出龟分枝杆菌龟亚种, 这在既往也有报道^[10]。

本研究中所有GLM患者均表现为单侧乳腺肿块伴或不伴脓肿, 其中位于左侧15例, 右侧16例, 与个别文献报道好发于左侧有所不同^[2,11]。因个人耐受及疾病发展程度不一, 病程在20 d至6个月之间。肿块质硬、不规则、不光滑、活动度差, 可伴压痛(48.4%)、皮肤表面红肿(41.9%)、乳头凹陷7例(22.6%), 伴同侧腋窝淋巴结肿大者7例(22.6%), 这些特征与乳腺癌类似, 因此初诊时难以早期正确诊断。除此之外, 还有伴溃疡、窦道形成及乳头溢液者, 这与常见的乳晕下脓肿、浆细胞性乳腺炎等也不易鉴别。31例患者中28例行乳腺MRI及8例行乳腺超声检查, 超声显示多为低回声团(62.5%), 回声不均质, MRI平扫示不规则肿块在T1WI多呈长信号, 少许呈低信号, 因大多合并脓肿形成在T2WI呈高信号或稍高信号, 这些影像学表现并无特异性^[12-13], 甚至在结核病医院更容易被诊断为乳腺结核。事实上, 本研究中30例(96.8%)在外院接受了肿块细针穿刺针吸细胞学检查, 细胞学结果显示肿块内部混合急慢性炎细胞及上皮样细胞和/或多核巨细胞浸润, 这些细胞成分也是结核病的特点, 文献[14]报道GLM细胞学特点为在大量炎症细胞(以中性粒细胞为主, 包括淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞)背景下, 有成团或散在上皮样细胞及多核巨细胞, 无干酪样坏死。我国作为结核病高负担国家^[15], 病理医师怀疑乳腺结核不无道理。GLM作为一种少见病, 常作为排除性诊断, 笔者建议在结核病高负担地区应先排除结核及非结核病变。

因临床影像及细针穿刺细胞学的局限性, GLM的诊断依赖于组织病理学^[2,16]。本研究中, 所有患者接受外科手术治疗, 大体观, 肿块无明显包膜, 与周围正常乳腺组织分界不清, 切面灰

白灰黄相间, 可见微小脓肿, 部分可见粟粒样黄白色点状病灶。镜下观, 病变为以乳腺小叶为单位的多灶性肉芽肿性炎, 肉芽肿中央常可见脂质吸收空泡, 其旁中性粒细胞聚集可形成微脓肿, 背景炎细胞成分复杂, 包括中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞等, 另散在上皮样细胞及朗汉斯型巨细胞, 所有病例均未见干酪样坏死, 与文献[11,17]报道一致。乳腺小叶导管萎缩、减少, 部分肉芽肿性结节融合, 破坏乳腺小叶结构。组织学上还可见合并窦道及溃疡形成, 这是肉芽肿侵犯周围乳腺及皮肤所致。组织学鉴别诊断需考虑乳腺癌、乳腺结核、浆细胞性乳腺炎、乳腺下脓肿、硬化性淋巴细胞性乳腺炎、乳腺结节病、脂肪坏死、IgG4相关硬化性乳腺炎、猫爪病等, 病原学检查可排除感染性病变, 丰富的中性粒细胞浸润也是GLM鉴别诊断一大重要特征^[18]。常见疾病鉴别诊断如下: 1) 乳腺结核。少见, 最常见症状是乳腺肿块和疼痛, 与GLM类似。该病与生育史、哺乳史无关, 有大约一半患者曾有肺结核或淋巴结结核^[3]。病理显示肉芽肿常分布无规律, 不像GLM病变分布有以乳腺小叶为中心的特点, 常有干酪样坏死, 中性粒细胞及小囊泡少见, 可通过PCR、培养等找到结核分枝杆菌。2) 浆细胞性乳腺炎。好发年龄较GLM大, 多为绝经前经产妇女, 病变一般见于乳晕周围, 常伴乳头溢液、乳头凹陷等, 不伴腋下淋巴结肿大, 病理显示以大导管扩张分泌物潴留、周围浆细胞浸润为主, 一般不累及小叶内导管, 肉芽肿少见, 可见脂性肉芽肿或异物性肉芽肿, 不像GLM以终末导管小叶单位为中心, 缺乏GLM以终末小叶单位为中心的化脓性肉芽肿性炎。3) 乳晕下脓肿。常发生于未婚女性, 许多有吸烟史, 病变一般位于乳晕区, 常形成输乳管瘘, 排出物黏稠及有恶臭, 病理显示输乳管鳞状化生、角化物阻塞导管, 管壁可破裂导致内容物外漏、继发感染, 形成以输乳管为中心的乳晕下脓肿, 伴慢性化脓性炎, 其中常出现角化物, 可见异物性肉芽肿, 但缺乏GLM中以小叶为中心的化脓性肉芽肿性改变。4) 乳腺癌。伴炎性反应的乳腺癌在临床、影像等方面均易与GLM混淆, 主要依赖病理鉴别, 部分乳腺癌可出现反应性肉芽肿^[19], 应在临床尤其是冰冻时多取材, 避免将组织细胞、多核巨细胞误认为癌细胞, 也防止将癌细胞误认为良性组织细胞, 此时应注意观察乳腺小叶结构, 注意是否存在细胞核的异型性。

GLM因病因不明, 治疗比较棘手, 在患者初

诊时往常规给予抗感染治疗,影像学检查特异性差;而细针穿刺细胞学因取材有限,难以早期明确诊断,部分患者甚至进行诊断性抗痨治疗。31例患者最终均进行手术完全切除肿块,术后辅以激素治疗,整体效果较好。

综上所述,GLM常发生于育龄期、有妊娠哺乳史的女性,常为单侧乳腺肿块伴疼痛、皮肤红肿、溃疡、窦道、乳头内陷或溢液、同侧腋窝淋巴结肿大等,超声可显示低回声团块,密度不均,MRI可显示不规则肿块伴或不伴脓肿,细针穿刺细胞学不易排除结核等感染性病变,确诊依赖组织病理学检查,特异性表现为以小叶为中心的化脓性肉芽肿性炎。

参考文献

- Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma[J]. *Am J Clin Pathol*, 1972, 58(6): 642-646.
- LI J. Diagnosis and treatment of 75 patients with idiopathic lobular granulomatous mastitis[J]. *J Invest Surg*, 2019, 32(5): 414-420.
- 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.
CHENG Juan, DU Yutang, DING Huaye. Granulomatous lobular mastitis: clinical pathological diagnosis and differential diagnosis[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2016, 45(8): 507-512.
- Liu L, Zhou F, Zhang X, et al. Granulomatous lobular mastitis: Anti-tuberculous treatment and outcome in 22 patients[J]. *Breast Care (Basel)*, 2018, 13(5): 359-363.
- Uysal E, Soran A, Sezgin E. Factors related to recurrence of idiopathic granulomatous mastitis: What do we learn from a multicentre study?[J]. *ANZ J Surg*, 2018, 88(6): 635-639.
- Akcan A, Akyildiz H, Deneme MA, et al. Granulomatous lobular mastitis: A complex diagnostic and therapeutic problem[J]. *World J Surg*, 2006, 30(8): 1403-1409.
- Altintoprak F, Kivilcim T, Ozkan OV. Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis[J]. *World J Clin Cases*, 2014, 2(12): 852-858.
- Chirappapha P, Thaweepworadej P, Supsamutchai C, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: A retrospective cohort study between 44 patients with different treatment modalities[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2018, 36: 162-167.
- Hovanessian Larsen LJ, Peyvandi B, Klipfel N, et al. Granulomatous lobular mastitis: imaging, diagnosis, and treatment[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(2): 574-581.
- 张士朋, 李新红, 朱海兵. 龟分枝杆菌龟亚种引起乳腺肉芽肿1例[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(1): 142.
ZHANG Shipeng, LI Xinhong, ZHU Haibing. A case of breast granuloma caused by *Mycobacterium tortoise* subspecies[J]. *International Journal of Medical Laboratory*, 2015, 36(1): 142.
- Ozsen M, Tolunay S, Gokgoz MS. Granulomatous lobular mastitis: Clinicopathologic presentation of 90 cases[J]. *Turk Patoloji Derg*, 2018, 34(3): 215-219.
- Yagci B, Erdem Toslak I, Cekic B, et al. Differentiation between idiopathic granulomatous mastitis and malignant breast lesions using strain ratio on ultrasonic elastography[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2017, 98(10): 685-691.
- 单菲菲, 孙俊旗, 孟志华, 等. 超声成像联合磁共振功能成像在乳腺肉芽肿性小叶性乳腺炎诊断中的价值[J]. *江西医药*, 2018, 53(6): 527-529.
SHAN Feifei, SUN Junqi, MENG Zhihua, et al. Diagnostic value of ultrasound imaging combined with magnetic resonance imaging in granulomatous lobular mastitis of the breast[J]. *Jiangxi Medical Journal*, 2018, 53(6): 527-529.
- 李侠, 杨红华. 针吸细胞学诊断小叶性肉芽肿性乳腺炎探讨[J]. *医药前沿*, 2018, 8(4): 183-184.
LI Xia, YANG Honghua. Diagnosis of lobular granulomatous mastitis based on needle aspiration cytology[J]. *Frontier Journal of Medicine*, 2018, 8(4): 183-184.
- WHO. Global tuberculosis report 2017[R]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- Zhou F, Yu LX, Ma ZB, et al. Granulomatous lobular mastitis[J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2016, 2(1): 17-21.
- Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, et al. Chronic granulomatous mastitis: Imaging, pathology and management[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(4): e165-175.
- Lai EC, Chan WC, Ma TK, et al. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis[J]. *Breast J*, 2005, 11(6): 454-456.
- 丁华野, 秦岚湘. 伴反应性肉芽肿的乳腺癌[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2001, 17(1): 5-8.
DING Huaye, GAO Lanxiang. Breast carcinoma with responsive granuloma[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2001, 17(1): 5-8.

本文引用: 刘启梁, 雷美. 31例肉芽肿性小叶性乳腺炎的临床病理特征[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(9): 1891-1895. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.006

Cite this article as: LIU Qiliang, LEI Mei. Clinicopathological characteristics of 31 cases of granulomatous lobular mastitis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(9): 1891-1895. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.006