

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2020.02.014

特发性肉芽肿性乳腺炎的诊断及治疗现状*

吕 锋 综述 李建军[△] 审校

(济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; 济宁医学院, 济宁 272067)

摘要 特发性肉芽肿性乳腺炎(idiopathic granulomatous mastitis, IGM)是一种罕见的良性慢性炎症性乳腺疾病,好发于有母乳喂养史的育龄期妇女。创伤、激素紊乱、自身免疫反应和 *Kroppenstedtii* 棒状杆菌感染等均与该疾病发生相关,而确切病因尚未清楚。IGM 在影像学 and 临床表现上与乳腺癌极其相似,通常以乳腺局部肿块伴疼痛、脓肿、瘻等症状出现;乳腺超声、钼靶摄片及磁共振等影像学检查不具有特异性,最终确诊依赖组织病理学,以乳腺小叶为中心的非干酪样坏死性肉芽肿为特征。目前 IGM 的治疗包括手术切除、药物治疗、密切观察、中医中药治疗等方法,但无最佳治疗方案。本文就 IGM 的病因、发病机制、临床表现、诊断以及治疗现状做一综述。

关键词 特发性肉芽肿性乳腺炎;诊断;治疗现状

中图分类号:R655.8 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2020)04-132-05

Diagnosis challenge and treatment status of idiopathic granulomatous mastitis

LV Feng, LI Jianjun[△]

(School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;
Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is a rare benign chronic inflammatory breast disease, which occurs in women of childbearing age with a history of breastfeeding. Inflammation as the result of a reaction to trauma, metabolic or hormonal processes, autoimmunity, and an infection with *Corynebacterium Kroppenstedtii* have all been implicated. IGM is very similar to breast cancer in imaging and clinical manifestations usually with local breast masses accompanied by pain, abscess, fistula and other symptoms. Breast ultrasound, mammography and MRI are not specific, and the final diagnosis depends on histopathology characterized by non caseous necrotic granuloma centered on breast lobules. At present, the treatment of IGM includes surgical resection, drug treatment, close observation and traditional Chinese medicine treatment, but there is no optimal treatment. This article reviews the etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of IGM.

Keywords: Idiopathic granulomatous mastitis; Treatment status; Diagnostic challenges

特发性肉芽肿性乳腺炎(idiopathic granulomatous mastitis, IGM)是一种相对罕见的慢性炎症性乳腺疾病,发病率为 2.4/10⁵,好发于中东、地中海国家以及拉丁裔、西班牙裔和亚裔女性;通常发生在女性哺乳期后 2 年,平均年龄为 30 岁;另外,少数女性在怀孕或哺乳期发生 IGM,个别男性病例也

有报道^[1-3]。目前,IGM 的病因和发病机制尚未明确,疾病管理也未达成共识。因此,IGM 的诊断和治疗将是临床医生和患者需要面对的巨大挑战,治疗周期长、高复发率的特点也极大地影响了患者的生活质量。

1 IGM 病因和发病机制

自 IGM 首次报道^[3]已有 40 余年,关于其病因和发病机制人们曾提出多种假说,但其确切病因和发病机制尚不清楚。

* [基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目(2016WS0162)

△ [通信作者] 李建军, E-mail:lixu16@sohu.com

1.1 免疫假说

多数学者认为 IGM 是由乳腺导管分泌物引起的局部自身免疫性疾病,包括体液和细胞免疫。IGM 病变中存在大量 IgG⁺浆细胞和 CD4⁺淋巴细胞浸润,证实 T 细胞介导的细胞免疫和 B 细胞介导的体液免疫共同参与了疾病的发生、发展和结局^[4]。CCL-5 过度表达导致 NF- κ b 或 P13K/AKT/mTOR 通路激活,白介素水平的升高和免疫球蛋白水平的降低均可能与 IGM 发病相关^[5]。

1.2 内分泌假说

产后乳汁淤积或泌乳素升高致乳腺分泌增多,但因缺乏后叶催产素,不能促使乳汁从乳腺小叶排入输乳管,小叶内分泌物增多,乳腺小叶及导管膨胀扩张,分泌物外溢至小叶结缔组织内引起局部超敏反应,形成小叶肉芽肿性炎症^[6]。另外, Schelfout 等^[7]研究发现 IGM 患者 AAT 缺乏,可能会导致 IGM 发病,但仍需进一步佐证。

1.3 细菌致病假说

随着微生物检测技术的发展,近几年关于 IGM 合并棒状杆菌感染的报道相继增多,但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尚未明确。研究者推测机体感染棒状杆菌后,会触发某种机制产生自身免疫反应,从而诱发 IGM 并加速乳腺小叶破坏^[8]。

1.4 其他机制

乳腺受到口服避孕药、乳汁残留刺激、感染、创伤、化学刺激、吸烟等因素的影响,可能会干扰乳腺导管、乳腺小叶腺泡的发育或者致乳汁分泌淤积在乳腺小叶内,从而导致乳腺小叶肉芽肿反应的发生^[9];Bercot 等^[10]认为 IGM 的发病机制可能与 Nod2 基因突变导致中性粒细胞功能缺陷有关。随着国内外学者的不断深入研究,IGM 的病因和发病机制将逐渐清晰。

2 IGM 的诊断和鉴别诊断

2.1 临床表现

IGM 多表现为乳房一侧疼痛性肿块,发病初期局部肤色、温度无明显异常。随着疾病进展,超过 50% 患者患侧乳房出现炎性改变,如红斑和肿胀等。其他症状包括乳头凹陷、瘻管和溃疡等,约有 37% 患者形成脓肿^[11]。病变可发生于乳房的任意象限,多由外周象限起病,逐渐蔓延至乳晕区,甚至

短时间波及整个乳腺,部分患者可能伴有发热、寒战、皮疹等全身症状。由于部分患者合并皮肤、乳头凹陷或淋巴结病变,容易导致临床工作中误诊为乳腺癌。

2.2 辅助检查

乳腺彩超、乳腺 X 线(钼靶)及磁共振(MRI)在 IGM 的诊断过程中有一定的参考价值,但缺乏特异性。IGM 的影像学表现与乳腺癌非常相似,容易造成混淆甚至误诊。典型的超声表现为多个相邻的低回声肿块伴后声影或后声影增强,晚期病例表现为积液、空洞甚至条状低无回声(窦道),病变区常可见丰富的血流信号或伴血管增生征象,15%~55% 的病例可显示同侧腋窝反应性淋巴结肿大^[12]。IGM 在乳腺钼靶中可显示皮肤增厚、局部或整体不对称、不规则的局灶性肿块、实质中的小梁粗糙或扭曲、边缘光滑的肿块、钙化或淋巴结病变,部分患者可能没有任何表现,特别是在致密乳房^[13]。磁共振成像可显示:炎症引起的皮肤改变;T1、T2 和 STIR 信号强度的变化;环状强化的肿块;节段性、区域性非肿块增强;坏死脓肿;窦道;皮肤脓肿;内容物增多的导管扩张;导管壁增强;淋巴结肿大^[14]。晚期 IGM 磁共振典型表现为 T2 高信号,肿块周围强化,肿块中心无强化,此征象代表脓肿形成^[15]。

IGM 最终确诊依赖组织病理学,其病理学典型特征:形成一个以乳腺小叶为中心的非干酪样坏死性肉芽肿,并伴有多样核巨细胞、上皮样细胞、淋巴细胞和浆细胞的局部浸润。取材方法目前首选空心针穿刺活检,敏感度为 96%,不建议行细针穿刺细胞学检查,其敏感度仅有 21.1%,原因可能是取材不足或仅有非特异的组织病理表现(如脓肿、脂肪坏死等)^[16]。

2.3 鉴别诊断

IGM 临床和影像学特征常与炎性乳腺癌(inflammatory breast cancer, IBC)及其他炎性乳腺疾病重叠。IBC 典型临床表现为皮肤广泛炎性改变、一侧乳腺及腋窝淋巴结肿大,抗生素治疗无效提示该病并非单纯乳腺感染性疾病^[17]。通过细菌染色和培养,可以同其他非典型或耐药感染性乳腺炎初步鉴别。结核性乳腺炎的组织学表现与 IGM 非常相似,且抗酸染色分析的敏感度有限,进一步加大了诊断难度;但前者往往合并肺结核病史,综合分枝

杆菌聚合酶链反应结果可明确诊断^[18]。乳腺导管扩张症更常见于双侧乳晕区,临床症状较轻,影像学检查可见乳晕下扩张的乳腺导管和脓肿,且具有典型的组织学特征^[19]。糖尿病性纤维乳腺病患者病变多为双侧无痛性包块,常合并有长期胰岛素依赖糖尿病或甲状腺疾病史,彩超表现为低回声包块伴有后方显著声影^[20]。此外,IGM 需与更为罕见的实体(韦格纳氏肉芽肿病)相鉴别,二者影像学表现类似,但后者更可能与坏死性皮肤溃疡和积液有关,组织学特征改变为坏死性血管炎和坏死性肉芽肿^[20]。结节病的临床表现、影像学和组织学特征可能与 IGM 均相似,鉴别诊断需综合临床和病理分析。根据病史和组织学检查发现的异物来鉴别注射性异物与 IGM^[14]。由于 IGM 的非特异性临床和影像学表现,为临床、影像及病理医生诊断该疾病带来了巨大挑战,最终确诊依赖空心针穿刺或切除活检标本中特定的组织病理学特征,从而排除其他炎症性乳腺疾病。

3 IGM 治疗方案

3.1 密切观察

IGM 可能是一种自限性的自身免疫性疾病,早期动态密切观察可能是最佳的治疗方式^[21]。Lai 等^[22]研究发现,经过 2 年的观察,50% IGM 患者完全自愈,另 50% 患者病情稳定;另有研究发现,在长达 6~12 月的密切观察中患者症状会自发改善^[19]。密切观察仅适用于症状轻、体积小的单灶性病变,需根据疾病的严重程度不断调整治疗方法。Hur 等^[23]根据症状的严重程度对 50 例 IGM 患者进行分层治疗,共观察了 8 例症状相对较轻的患者(乳腺彩超提示 1~2cm 的单个病灶),其中 7 例(88%)治疗成功,1 名患者在病灶增至 5cm 出现脓肿。

3.2 药物治疗

3.2.1 抗生素 由于 IGM 患者典型表现为受累侧乳房的疼痛、肿胀、红斑,早期往往盲目选择口服抗生素治疗,根据定义 IGM 是一种非细菌性炎症疾病,因此抗生素治疗通常失败^[24]。抗生素的治疗应以微生物培养结果作为指导,国内外学者通过取患者病灶脓液可培养出少量棒状杆菌,但目前对于棒状杆菌的治疗无有效方法。有些患者接受抗生素治疗症状可能会完全缓解,但有些患者会导致

脓肿形成,甚至并发窦道和瘘管。脓肿形成的患者可首先进行 2 周的经验性抗生素治疗,一般为对革兰氏染色阳性菌有活性的抗生素,但通常需要通过皮下穿刺抽脓或开放手术引流脓液以及窦道和瘘管的手术清创彻底治疗^[25]。

3.2.2 糖皮质激素 许多研究报告了糖皮质激素治疗和手术治疗效果的一致性,前者疤痕和创伤性更小,这表明激素治疗可能是 IGM 的首选治疗方法^[26]。糖皮质激素在 IGM 患者的应用,最早是由 DeHerthogh 等^[27]在 1980 年提出,当时推荐泼尼松龙使用剂量为每天 30mg,疗程至少 2 个月,这使得患者病变直径明显缩小,但同时出现各种副作用,如体重增加、高血糖和库欣综合征等。Freeman 等^[11]提出了一种小剂量泼尼松龙方案:16mg/次,一天两次口服持续 2 周,并在 2 周后逐渐减量,结果 2/3 的患者治疗失败,并出现激素的不良反应。Keller 等^[28]证实 13 名确诊为 IGM 的患者接受每天 1mg/kg 泼尼松龙的大剂量治疗后完全治愈。目前激素用于治疗 IGM 已经得到广大学者认可,但最佳应用剂量仍存有争议。笔者所在医疗中心建议泼尼松龙 30mg/次,一天两次口服持续 2 周,2 周后根据临床表现逐渐减量,嘱患者 2 周进行一次复查,以评估治疗效果和可能的副作用。激素应服用至少 2 个月,最长不超过 6 个月,以尽量减少可能出现的副作用。

3.2.3 免疫抑制剂 免疫抑制剂如甲氨蝶呤多用于对激素产生耐药性或激素减量复发的 IGM 患者。学者们推荐了一种与治疗慢性类风湿病患者相似的低剂量方案:每周服用 7.5~25mg 甲氨蝶呤,并每日联合适量叶酸^[29]。最常见不良反应包括溃疡性口腔炎、白细胞减少症、恶心、腹部不适、过度疲劳、寒战发热、头晕及其抗感染能力下降等。

3.2.4 抗分支杆菌药物 抗分支杆菌药物多用于已合并脓肿、窦道和(或)瘘管的 IGM 患者,为其创造手术条件,避免行全乳房切除。王华等^[30]研究发现,标准剂量抗分支杆菌三联药物(异烟肼 0.3g/d、利福平 0.45g/d、乙胺丁醇 0.75g/d,总疗程 6~12 月)在治疗 IGM 是低毒安全、治疗效果确切的,能使大部分患者治愈而避免手术,明显缩小部分患者原发病灶,减少手术切除范围,保留乳腺外形,复发率低。抗分支杆菌药物最常见的不良反应是肝肾损害,因此服药期间应每 1~2 月复查肝肾

功能。

3.3 手术干预

目前认为手术干预主要适用于药物治疗效果不佳或激素治疗禁忌的患者,分为局部切除和广泛切除两种方法^[21]。单纯无痛型肿块多通过局部切除治疗,而合并瘘管或窦道的患者需采取广泛切除和长期药物治疗。手术切除应达到炎性组织的阴性手术边缘,以降低复发率。候令密等^[31]认为,糖皮质激素联合手术治疗 IGM 是更合理的方法,治愈率为 93.3%,复发率仅为 6.7%,这一新的治疗模式在学者 Wang 等^[32]研究中也提出。笔者所在医疗中心认为:1) IGM 单纯肿块型可以保守治疗(观察/药物治疗),避免手术创伤和术后乳房外形影响,效果不理想可通过局部切除治疗;2) IGM 肿块合并微脓肿型可先口服糖皮质激素缩小肿块直径,再行手术治疗,以免切除过多腺体组织破坏外形;3) IGM 肿块合并脓肿形成(超声检查可见大面积低回声区、无回声区且内有分隔)、窦道和瘘管型,先行脓肿切开引流,换药同时口服糖皮质激素或抗分支杆菌药物治疗,待肿物直径缩小后行手术治疗,切除范围缩小,外形满意度提高。

3.4 其他疗法

国内外学者对于 IGM 治疗方案的相关研究不胜举,新技术新疗法亦不断涌现,其中有报道称中医中药治疗 IGM 同样有不错的治疗效果^[5,33],但由于该疾病的罕见性,很难开展广泛的研究,也很难评估新治疗方案的优越性,因此尚处于临床验证阶段。

4 小结

在临床实际工作中,一旦发现患者出现慢性乳腺炎的症状,应高度警惕 IGM 作为潜在疾病的可能性。IGM 与乳腺癌在临床表现和影像学特征上均有重叠,这使得非常有必要尽早进行空心针穿刺或切除活检,以获得组织病理学结果作出明确诊断。从某种角度来说,IGM 似乎已失去了其外科属性,已不再属于某个单一科室的疾病,无论是疾病的早期诊断、早期发现病因,还是及时进行有效地治疗,都需要多学科协作诊疗模式的合理应用。目前,该病在全世界范围内患病率有所增加,尤其是在发展中国家,因此非常有必要进行全面的多中心研究,获得大量的有效数据,找出真正的病因和发

病机制,制定出患者满意的治疗方案,从而改善患者的生活质量。

参考文献:

- [1] Johnstone KJ, Robson J, Cherian SG, et al. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis associated with corynebacterium including corynebacterium kroppenstedtii [J]. Pathology, 2017, 49 (4): 405-412. DOI: 10. 1016/j. pathol. 2017. 01. 006.
- [2] Moris D, Damaskos C, Davakis S, et al. Is idiopathic granulomatous mastitis a surgical disease the jury is still out [J]. Ann Transl Med, 2017, 5 (15): 309. DOI: 10. 21037/atm. 2017. 05. 24.
- [3] Kessler E. Granulomatous mastitis; a lesion clinically simulating carcinoma [J]. Am J Clin Pathol, 1972, 58 (6): 642-646.
- [4] Yaghan R, Hamouri S, Ayoub NM, et al. A proposal of a clinically based classification for idiopathic granulomatous mastitis [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20 (3): 929-934. DOI: 10. 31557/APJCP. 2019. 20. 3. 929.
- [5] Wang Z, Wang N, Liu X, et al. Broadleaf mahonia attenuates granulomatous lobular mastitis associated inflammation by inhibiting CCL5 expression in macrophages [J]. Int J Mol Med, 2018, 41 (1): 340-352. DOI: 10. 3892/ijmm. 2017. 3246.
- [6] Ocal K, Dag A, Turkmenoglu O, et al. Granulomatous mastitis; clinical, pathological features, and management [J]. Breast J, 2010, 16 (2): 176-182. DOI: 10. 1111/j. 1524-4741. 2009. 00879. x.
- [7] Schelfout K, Tjalma WA, Cooremans ID, et al. Observations of an idiopathic granulomatous mastitis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001, 97 (2): 260-262.
- [8] Sary CM, Lee YS. Idiopathic granulomatous mastitis associated with corynebacterium sp. Infection [J]. Hawaii Med J, 2011, 70 (2): 99-101.
- [9] Asoglu O, Ozmen V, Karanlik H, et al. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis [J]. Breast J, 2005, 11 (2): 108-114. DOI: 10. 1111/j. 1075-122X. 2005. 21576. x.
- [10] Bercot B, Kannengiesser C, Oudin C, et al. First description of NOD2 variant associated with defective neutrophil responses in a woman with granulomatous mastitis related to corynebacteria [J]. J Clin Microbiol, 2009, 47 (9): 3034-3037. DOI: 10. 1128/JCM. 00561-09.

- [11] Freeman CM, Xia BT, Wilson GC, et al. Idiopathic granulomatous mastitis; a diagnostic and therapeutic challenge[J]. *Am J Surg*, 2017, 214(4): 701-706. DOI: 10.1016/j.amjsurg. 2017. 07. 002.
- [12] Aghajanzadeh M, Hassanzadeh R, Alizadeh Sefat S, et al. Granulomatous mastitis; presentations, diagnosis, treatment and outcome in 206 patients from the north of Iran[J]. *Breast*, 2015, 24(4): 456-460. DOI: 10.1016/j.breast. 2015. 04. 003.
- [13] Mahmoulou R, Dadkhah N, Abbasi F, et al. Idiopathic granulomatous mastitis; dilemmas in diagnosis and treatment[J]. *Electron Physician*, 2017, 9(9): 5375-5379. DOI: 10.19082/5375.
- [14] Pluguez-Turull CW, Nanyes JE, Quintero CJ, et al. Idiopathic granulomatous mastitis; manifestations at multimodality imaging and pitfalls[J]. *Radiographics*, 2018, 38(2): 330-356. DOI: 10.1148/rg.2018170095.
- [15] Fazio RT, Shah SS, Sandhu NP. Idiopathic granulomatous mastitis; imaging update and review[J]. *Insights Imaging*, 2016, 7(4): 531-539. DOI: 10.1007/s13244-016-0499-0.
- [16] 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. DOI: 10.2214/AJR.08.1528.
- [17] Dawood S. Inflammatory breast cancer; what progress have we made[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2011, 25(3): 264-70, 273.
- [18] 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. DOI: 10.4048/jbc.2012.15.1.111.
- [19] Al-Khaffaf B, Knox F. Idiopathic granulomatous mastitis; a 25-year experience[J]. *J Am Coll Surg*, 2008, 206(2): 269-273. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg. 2007. 07. 041.
- [20] Dilaveri CA, Mac Bride MB, Sandhu NP, et al. Breast manifestations of systemic diseases[J]. *Int J Womens Health*, 2012, 4: 35-43. DOI: 10.2147/IJWH.S27624.
- [21] Shin YD, Park SS, Song YJ, et al. Is surgical excision necessary for the treatment of Granulomatous lobular mastitis[J]. *BMC Womens Health*, 2017, 17(1): 49. DOI: 10.1186/s12905-017-0412-0.
- [22] 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. DOI: 10.1111/j.1075-122X.2005.00127.x.
- [23] Hur SM, Cho DH, Lee SK, et al. Experience of treatment of patients with granulomatous lobular mastitis[J]. *J Korean Surg Soc*, 2013, 85(1): 1-6. DOI: 10.4174/jkss.2013.85.1.1.
- [24] Bashir MU, Ramcharan A, Allothman S, et al. The enigma of granulomatous mastitis; a series[J]. *Breast Dis*, 2017, 37(1): 17-20. DOI: 10.3233/BD-160261.
- [25] Benson JR. Idiopathic granulomatous mastitis; presentation, investigation and management[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(11): 1381-1394. DOI: 10.2217/fon-2015-0038.
- [26] Chirappapha P, Thaweeponwadej 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. DOI: 10.1016/j.amsu.2018.11.001.
- [27] DeHertogh DA, Rossof AH, Harris AA. Prednisone management of granulomatous mastitis[J]. *N Engl J Med*, 1980, 303(14): 799-800. DOI: 10.1056/NEJM198010023031406.
- [28] Keller K, Meisel C, Petzold A, et al. Granulomatöse mastitis-möglicher diagnostischer und therapeutischer ablauf anhand von fallbeispielen[J]. *Senologie*, 2018, 15:e23.
- [29] Akbulut S, Arikanoglu Z, Senol A, et al. Is methotrexate an acceptable treatment in the management of idiopathic granulomatous mastitis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 284(5): 1189-1195. DOI: 10.1007/s00404-010-1825-2.
- [30] 王华, 张著学, 顾丽, 等. 抗分枝杆菌药物治疗特发性肉芽肿性乳腺炎的疗效评价[J]. *福建医科大学学报*, 2019, 53(3): 163-167.
- [31] 侯令密, 谢少利, 赵小波, 等. 激素联合手术治疗肉芽肿性乳腺炎 25 例[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2014, 8(2): 133-135.
- [32] Wang C, Lin Y, Zhou Y. Novel paradigm for treating idiopathic granulomatous mastitis[J]. *J Invest Surg*, 2020: 1-2. DOI: 10.1080/08941939.2019.1711269.
- [33] 于海静, 王硕, 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/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2013, 7(3): 174-178.

(收稿日期 2019-12-17)

(本文编辑:石俊强)