

肉芽肿性小叶性乳腺炎病理诊断进展

潘 锋

(解放军第九六〇医院淄博院区 山东 淄博 255300)

【摘要】肉芽肿性小叶性乳腺炎是一种临床上相对特殊的疾病,其是一种小叶为中心呈现于非干酪样坏死,以肉芽肿为临床病理特征的慢性炎症性疾病,属于良性病变。早期该病的发生率一直处于极低状态,临床医学对其的认知存在不足,但是近些年该病的发生率呈现于快速升高趋势,医学界迅速调整了对它的关注。当下认为肉芽肿性小叶性乳腺炎与包含自身免疫、感染与泌乳等多种因素存在关联,导致其呈现的病理表现、症状表现与多种疾病重叠度较高。同时肉芽肿性小叶性乳腺炎的影像观察结果缺乏特异性,导致其的诊断困难,病理诊断是该病们目前诊断效能最佳的方案,临床上就此展开了大量的观察研究,本文基于此对近期成功予以综述。

【关键词】肉芽肿性小叶性乳腺炎;病理诊断;综述

Progress in pathological diagnosis of granulomatous lobular mastitis, Feng Pan

(PLA 960 hospital Zibo district, Zibo, Shandong, 255300)

[Abstract] Granulomatous lobular mastitis is a relatively special disease in clinic, it is a chronic inflammatory disease with non-caseous necrosis centered on the lobules and characterized by Granuloma, which is a benign lesion. The incidence of early stage of the disease has been in a very low state, and there is a lack of cognition about it in clinical medicine, but in recent years, the incidence of the disease has shown a rapid rising trend, and the medical community has rapidly adjusted its attention. At present, it is considered that granulomatous lobular mastitis is associated with many factors including autoimmunity, infection and lactation, which lead to high overlap of pathological and symptom manifestations with many diseases. At the same time, the lack of specificity of imaging observation results of granulomatous lobular mastitis leads to its difficult diagnosis. Pathological diagnosis is the best scheme for the diagnosis of this disease at present, based on this, this article reviews the recent success.

[Keywords] Granulomatous lobular mastitis; Pathological Diagnosis; Review

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, GLM) 又称特发性肉芽肿性乳腺炎 (idiopathic granulomatous mastitis, IGM)、乳腺肉芽肿或肉芽肿性小叶炎 (Granulomatous or granulomatous lobulitis of the breast, GLB)。该病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症反应,小叶内可见以中性粒细胞为主的多种炎细胞浸润的慢性炎症性疾病,发病部位为患者乳腺,同时其属于非感染性炎症性疾病,好发于青中年女性^[1]。该病临床症状主要为乳腺呈现不规则形、有凸起肿块、疼痛等,该病属于进展性疾病,未能得到及时有效治疗,患者的肿块可持续增大、增多,且疼痛感受可显著加强,严重患者可出现多个窦道情况,因此该病严重影响患者的生活质量与身体健康,临床上建议及时治疗^[2-3]。目前针对肉芽肿性小叶性乳腺炎的治疗方案相对成熟,常用方式可分为激素治疗、手术治疗、常规中西医治疗等,但是应当选取何种治疗方式则相对依靠早期诊断结果^[4]。因此针对肉芽肿性小叶性乳腺炎的诊断在该病治疗中具有重要意义。

1 肉芽肿性小叶性乳腺炎发展与病理诊断价值

肉芽肿性小叶性乳腺炎因为仅乳乳腺小叶出现肿性炎症,因此其与一些乳腺炎症疾病的临床症状极为类似,如浆细胞乳腺炎,在早期医学界并未将肉芽肿性小叶性乳腺炎单独划分为一种疾病,而是将其划归至乳腺浆细胞炎。直至1972年, Kessler等研究者发现其与浆细胞乳腺炎的差异,以最终认为肉芽肿性小叶性乳腺炎属于独立疾病,并将其提出并命名。而国内研究则于1986年对此进行确认。据早期肉芽肿性小叶性乳腺炎的病学显示,该病的发生在临床上处于极低状态,因此对其的诊断与治疗的研究大多处于进展缓慢阶段,而且大多数情况很难考虑到肉芽肿性小叶性乳腺炎。而在近些年受自身免疫性疾病、避孕药以及其他可能因素人群的快速增加,临床上的肉芽肿性小叶性乳腺炎发生率处于快速增长阶段。于是临床医学获得了充足的分析样本,大量的研究在2005年后被发表。多数学者认为肉芽肿性小叶性乳腺炎与患者本身是否存在免疫性疾病、高泌乳血症、乳汁所致的免疫与过敏(超敏)反应、棒状杆菌感染、避孕药使用与使用剂量存在关联性,而在近几年,临床医学还发现霉菌与放线菌的感染也会显著增加

肉芽肿性小叶性乳腺炎的发病率。

随着临床医学样本的增加, 医学界发现肉芽肿性小叶性乳腺炎多数患者需要进行手术清创处理, 该情况导致患者的乳腺出现形变, 而且治疗过程非常痛苦, 如果患者位于病变相对严重阶段, 那么很容易出现迁延难愈, 疗后反复发作等不良情况。造成该情况的则是因为肉芽肿性小叶性乳腺炎的自身特异性非常小, 症状与多种疾病重叠, 临床上对其的诊断较为困难, 极易出现误诊, 难以执行准确治疗的情况。为解决该情况, 医学界进行了大量的分析研究, 但是目前影响观察、血清标志物以及其他诊断方式进展缓慢, 而通过病理组织进行检验在该病检验中逐渐成为临床认可的金标准。目前, 肉芽肿性小叶性乳腺炎的诊断必须依赖病理学诊断。考虑到肉芽肿性小叶性乳腺炎病理的特殊性, 临床上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。

另外需要特别注意肉芽肿性小叶性乳腺炎的诊断具有多种困难, 一般不依赖病理学组织检测, 仅凭临床疾病症状与影像学诊断结果都难以确认肉芽肿性小叶性乳腺炎。一篇近几年的研究文献显示: 即便是影像学对肉芽肿性小叶性乳腺炎进行了大量研究的当下, 在不参考病理学诊断结果时, 其他诊断方式(症状+影像学+血清指标)综合诊断的准确率仅有55%。研究者对此进行分析认为: 肉芽肿性小叶性乳腺炎的症状、影像学、血清表现与乳腺癌存在较高的重叠性, 即便是排除乳腺癌后还与乳腺脓肿、浆细胞乳腺癌(乳腺导管扩张症)乳腺脂肪坏死、乳腺组织异物反应、乳腺结节病、乳腺结核性肉芽肿等多种疾病存在不同程度的重叠, 这导致实际上肉芽肿性小叶性乳腺炎仅能排除性诊断方式。而一般的症状+影像学+血清指标诊断方式无法有效支撑该此诊断方式, 而病理学活检在采集患者的病变组织后可以依靠每项疾病在病理学变化的微小变化中对其进行排除, 以达到诊断肉芽肿性小叶性乳腺炎的目的。

2 临床诊断

诊断肉芽肿性小叶性乳腺炎的诊断需经历症状诊断-肿块分析-症状分析-病理诊断过程。在临床诊断中一般可见患者的病变多会影响患者乳腺组织外周的象限, 且多沿象限发展, 严重者可蔓延至乳晕区域。如果将观察时间放长, 那么可见肉芽肿性小叶性乳腺炎的发展速度较快, 在较短的时间内其外在影响范围可蔓延至全乳腺组织。在症状诊断中一般会发现明显的肿块组织, 肉芽肿性小叶性乳腺炎的肿块不具备特异性, 其大多表现为肿块质地坚韧、边界模糊(影像学)、外表肤色不变或变化幅度微小、无皮肤温度异常等情况, 仅有一小部分患者会存在局部红肿发热、

疼痛, 该部分患者多位于快速进展阶段。症状分析阶段, 肉芽肿性小叶性乳腺炎的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。此外肉芽肿性小叶性乳腺炎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。

3 病理学诊断

肉芽肿性小叶性乳腺炎的诊断主要依赖病理学活检, 特征性病理表现可见: 以乳腺小叶为中心的非干酪性、非血管性的坏死性肉芽肿形成及炎症反应, 一般在小叶内的导管上可以观察到上皮变性、脱落, 可见上皮样细胞、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。病变呈结节状多灶性分布, 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。肉芽肿性小叶性乳腺炎可与多种乳腺疾病混合发作, 在对其进行感染菌分析时, 可观察到特殊染色无病原菌。近些年临床上针对肉芽肿性小叶性乳腺炎的病理学诊断进展相对较为缓慢, 主要是对病理表现做进一步分析, 据国内技近期一篇文献显示: 肉芽肿性小叶性乳腺炎是以乳腺小叶为中心的病变, 呈结节状多灶性分布小叶内可见以上皮样细胞、多核巨细胞、淋巴细胞及中性粒细胞为主的炎性细胞浸润; 还发现所有病例抗酸染色和过碘酸雪夫染色均未见特殊病原体。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、小叶结构消失等。虽然病理学检测是肉芽肿性小叶性乳腺炎目前的诊断金标准, 但是实际上受病理学检测操作繁琐, 早期的病理学诊断中一般仅在手术中获取病理学组织(当时需要大切片活检), 而且在病变组织取样过程中非常容易受到取材部位的影响, 有时候在非预期部位进行取材, 往往会获得其他诊断结果, 或者无法特征性的确诊该病为肉芽肿性小叶性乳腺炎。随着微创(超声引导下细针穿刺抽取病理组织活检)病理学检测的出现, 该措施被应用于肉芽肿性小叶性乳腺炎诊断中, 但是实际效果并不理想, 一些学者认为细针穿刺采集组织极为有限, 较为适宜肿瘤性疾病, 在肉芽肿性小叶性乳腺炎适应性不足。而随着对细针穿刺的改进, 医学界出现了一种超声引导下空心针穿刺活检诊断手段, 其可以获得较长的组织样本, 以满足肉芽肿性小叶性乳腺炎的诊断。在近些年的欧美研究中显示, 实施影像学下空心针穿刺活检的肉芽肿性小叶性乳腺炎检出率高达96%。在国内的研究也显示影像

学下穿刺活检的诊断效能相较于一般的手术病理组织活检表现更佳,而且可操作性更高。但是也有研究显示:实施超声引导下空心针穿刺活检仅获取 18.2% 的借花呗特征性组织病理学改变,造成该类研究差异巨大的原因目前尚不明确,但是部分欧美等部分低地区已经逐渐开始实施超声引导下空心针穿刺活检诊断肉芽肿性小叶性乳腺炎,整体表现尚可。

4 病理学诊断鉴别

在肉芽肿性小叶性乳腺炎的诊断中,主要依赖排除诊断法,因此其的鉴别诊断就极为重要,基于此本文现对已经观察到的鉴别诊断予以阐述。

巨检:据国内研究报告显示:肉芽肿性小叶性乳腺炎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。另外有文献显示肉芽肿性小叶性乳腺炎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。

脓性分泌物:目前所观察到的肉芽肿性小叶性乳腺炎可见大小不等脓腔,局部可见乳糜样物,挤压有黄白色脓性分泌物。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。

镜检:大多数的在肉芽肿性小叶性乳腺炎以小叶为中心,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。

肉芽结构:肉芽肿性小叶性乳腺炎在镜下表现为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。

肿胀结构:以乳腺小叶单位为中心的肉芽肿性炎,可伴微小脓肿,小脓肿可伴有中性粒细胞。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。

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。脓腔多发而小,地道式蔓延。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。

棒状杆菌:在临床上对 PCM 患者脓液标本进行微生物检测,有相当一部分患者在进行细菌培养,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。有

国内研究者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%)。同时近些年的回顾性研究分析纳入 218 例 PCM 患者临床资料,其中 96 例患者 (脓肿型 PCM61 例,难治型 PCM35 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,可能存在污染,有待进一步明确分析。

脂质吸收:PCM 小叶病变可形成融合状态,大多数情况下伴有脂肪坏死,导致观察到相关组织失去原有结构,形成一种脂质吸收的现象。

其他:一些小样的研究发现,分歧杆菌、真菌等几乎不会在发肉芽肿性小叶性乳腺炎中发现,一些少样本的肿块穿刺后培养,也仅发现少见的不典型细菌感染。而另外一些研究则显示在肉芽肿性小叶性乳腺炎活检标本培养中,可以观察到棒状杆菌、非结核分枝杆菌。

5 小结

肉芽肿性小叶性乳腺炎属于特殊疾病,因为其缺乏特异性临床表现,同时影像学观察结果与多种疾病具有较高的重叠性,使其诊断存在一定的困难。为保证有效诊断,目前临床上对其的诊断主要依靠病理学组织检测,该方式下通过巨检与镜检可有效观察到患者病变组织的特殊表现,以此达到诊断肉芽肿性小叶性乳腺炎的目的。以便于患者在早期接受临床治疗,以减轻疾病对乳腺组织的损伤,降低患者体形改变的情况。

参考文献:

- [1] 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(09)
- [2] 陈玲,张晓云,王延文,赵秋枫,丁华野. 肉芽肿性小叶性乳腺炎 300 例临床病理学分析 [J]. 中华病理学杂志. 2019(03)
- [3] 徐颺,王蕾,刘晓雁,赖米林,张旭,康梦玲. 肉芽肿性小叶性乳腺炎国内诊疗现状调查研究 [J]. 新中医. 2019(02)
- [4] 陈香梅,钟洁愉,刘俐,孙德胜. 两种病理类型非哺乳期乳腺炎的超声影像表现 [J]. 中国超声医学杂志. 2018(06)
- [5] 林燕青,张惠斌,曲利娟,曾也婷,吴佳慧. 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(09)
- [6] 徐婷,赵阳,张淑群,尚进. 泼尼松龙治疗乳腺肉芽肿性小叶炎的临床疗效 [J]. 现代肿瘤医学. 2017(09)
- [7] 侯浩,潘立群. 加减透脓散治疗非哺乳期乳腺炎的临床观察 [J]. 世界中西医结合杂志. 2017(02)

作者简介:潘锋 (1974.5),女,汉族,籍贯山东济南章丘,山东大学,本科,解放军第九六〇医院淄博院区,研究方向:临床病理诊断。